

**Diabetes mellitus und seine Komplikationen:
Einfluss auf das Überleben und die Lebensqualität kritisch
kranker Patienten**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

Von Katharina Bannier

Geboren 06.09.1989 in Spremberg, Deutschland

Gutachter (akademischer Grad, Vor- und Nachname sowie Wirkungsort)

1. Prof. Dr. Christian Jung, Düsseldorf
2. PD Dr. Alexander Pfeil, Jena
3. Prof. Dr. Dr. Markus Ferrari, Wiesbaden

Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.04.2017

Abkürzungsverzeichnis

AGE	advanced glycation endproduct
BMI	body mass index
DM	Diabetes mellitus
GLUT-4	Glukosetransporter 4
HrQoL	Health related Quality of Life
IL-6	Interleukin 6
ITS	Intensivstation
MS	Metabolisches Syndrom
NF- κ B	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NO	nitric oxide (Stickstoffmonooxid)
PKC	Proteinkinase C
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
VCAM	vascular cell adhesion molecule
VEGF	vascular endothelial growth factor

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
2. Einleitung.....	3
2.1. Der Diabetes mellitus	3
2.1.1 Geschichte des Diabetes mellitus	3
2.1.2 Epidemiologie für Deutschland.....	4
2.1.3 Kosten	4
2.2 Die Entstehung des Diabetes mellitus II	5
2.2.1 Das Metabolische Syndrom	6
2.2.2 Weitere Auslöser: Stress, Rauchen, Bewegungsmangel	8
2.2.3 Pathophysiologie am Insulinrezeptor	8
2.2.4 Genetische Einflüsse	9
2.3 Diabetische Komplikationen.....	10
2.3.1 Pathomechanismen	10
2.3.2 Makroangiopathie = Atherosklerose	14
2.3.3 Mikroangiopathie.....	17
2.3.4 Multifaktorielle Folgeerkrankungen	19
2.3.5 Psychische Komorbiditäten.....	19
2.4 Intensivstation: kritisch kranke Patienten	20
2.4.1 Kosten	21
2.4.2 Komplikationen und Therapiestrategien	22
2.4.3 Behandlungszeitraum und Outcome	27
2.4.4 Lebensqualität nach intensivmedizinischer Therapie.....	27
2.5 Besonderheiten des Diabetikers auf der Intensivstation	28
2.5.1 Blutzuckerkontrolle	29
2.5.2 Ernährung.....	30
2.5.3 Weitere Besonderheiten.....	31
3. Ziele und Fragestellungen.....	33
4. Publierte Originalarbeit	33
5. Diskussion.....	39
5.1 Studienpopulation	39

5.2 Mortalität.....	43
5.3 Lebensqualität	48
5.4 Limitationen.....	50
6. Schlussfolgerung	51
7. Literaturverzeichnis.....	53
8. Anhang	69
8.1 Ehrenwörtliche Erklärung	69
8.2 Lebenslauf.....	70
8.3 Danksagung.....	71
8.4 Fragebogen EQ-5D-5L.....	72

1. Zusammenfassung

Hintergrund und Ziele der Arbeit

Diese Dissertation beschäftigt sich mit dem Typ II des Diabetes mellitus (DM) und seinen Komplikationen, seiner Relevanz im Rahmen der Hospitalisierung auf einer medizinischen Intensivstation bei akuter Erkrankung sowie mit der Lebenszeit danach. Um dies einschätzen zu können, wurden Lebensqualität und Mortalität analysiert.

Die weltweite Zahl der an DM erkrankten Menschen wird momentan auf 285 Millionen geschätzt, was einem prozentualen Anteil von 6,9% entspricht. In Deutschland sind schätzungsweise 7,2% der Bevölkerung Diabetiker. Für die nächsten Jahre wird jedoch eine deutliche Zunahme prognostiziert. Als teuerste chronische Erkrankung werden für die Behandlung des DM und seiner Komplikationen in Deutschland jährlich circa 60 Mrd. € aufgebracht.

Der DM allein ist noch kein Prädiktor für eine verminderte Lebensqualität und eine gesteigerte Mortalität. Erst mit der Entstehung der diabetischen Komplikationen sinkt die Lebensqualität und steigt die Mortalität. Ziel der Arbeit war es herauszufinden, ob sich diese Auswirkungen auch bei kritisch kranken Patienten darstellen.

Methoden

Die im Zeitraum vom Januar 2004 bis Dezember 2009 auf der internistischen Intensivstation der Uniklinik Jena behandelten Patienten sind in einer Datenbank erfasst worden. Davon wurden 6662 Fälle in die Auswertung einbezogen. Mittels der Verschlüsselung der Einnahme antidiabetischer Medikation oder der bereits dokumentierten Diagnose eines DM konnten die Patienten als Diabetiker oder Patienten ohne Diabetes unterschieden werden. Trafen für die Diabetiker die mittels ICD-10 verschlüsselten Diagnosen arterielle Hypertonie, diabetische Retinopathie, Neuropathie, periphere arterielle Verschlusskrankheit, koronare Herzkrankheit, diabetische Nephropathie, Schlaganfall oder diabetische Fußulzerationen zu, wurden sie der Gruppe von Diabetikern mit Komplikationen zugeordnet.

Für die Analyse der Mortalität konnten wir die Daten aller 6662 Patienten aus der Datenbank nutzen. Um die Lebensqualität zu untersuchen, wurden von den 6662 Patienten 500 zufällig ausgewählt, die anschließend einen Fragebogen zur Lebensqualität EQ-5D-5L zugesandt bekamen.

Ergebnisse und Diskussion

Bei den meisten der intensivmedizinisch behandelten Patienten waren kardiovaskuläre Hauptdiagnosen, allen voran der Myokardinfarkt, der Grund zur Hospitalisation. Diese Verteilung ergibt sich daraus, dass auf der Intensivstation (ITS) vorrangig ältere Patienten mit einem Altersdurchschnitt von 64,2 Jahren behandelt wurden und die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse sowie die Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren wie DM und arterielle Hypertonie mit zunehmendem Alter ansteigen. Bei den auf der ITS verstorbenen Patienten ist die Sepsis die häufigste Aufnahmediagnose. Etwa 43% dieser Patienten sind noch während desselben Aufenthalts auf der ITS verstorben, wodurch die Sepsis zur Hauptdiagnose mit der höchsten Mortalität wird.

Die Studienpopulation bestand zu 12% aus Diabetikern. Das ist mehr als in der Normalbevölkerung, da der DM ein Risikofaktor für die kardiovaskulären Hauptdiagnosen auf der ITS ist. Die Analyse des Überlebens ergab keine statistisch signifikant erhöhte Mortalität für Diabetiker ($p=0,159$ für den gesamten Zeitraum von über 8 Jahren). Bei der weiteren Unterscheidung der Diabetiker mit und ohne Komplikationen stellte sich heraus, dass Diabetiker mit Komplikationen eine signifikant höhere Langzeitmortalität aufweisen ($p=0,001$ für den gesamten Zeitraum von über 8 Jahren). In der Analyse der 1-Jahres-Mortalität haben Diabetiker ohne Komplikationen eine Überlebensrate von 64,9%, Diabetiker mit Komplikationen hingegen von 51,0% ($p=0,004$).

Für die Untersuchung der Lebensqualität konnten insgesamt 161 vollständig ausgefüllte Bögen genutzt werden, welche im Zeitraum vom Mai 2013 bis November 2013 returniert worden sind. Hierbei wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Diabetikern, Nicht-Diabetikern, Diabetikern mit und Diabetikern ohne Komplikationen ermittelt. Es zeigte sich lediglich eine Tendenz zu einer schlechter bewerteten Health related Quality of Life (HrQoL) bei Diabetikern mit Komplikationen.

Schlussfolgerungen

Der DM allein steigert weder die Mortalität auf der ITS noch verschlechtert er die Lebensqualität in der Zeit danach. Dies geschieht erst bei Vorhandensein der diabetischen Komplikationen.

2. Einleitung

2.1. Der Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus (DM) lässt sich in zwei Typen klassifizieren. Der Typ I ist die autoimmunbedingte Variante, die sich meist schon im Kindesalter manifestiert (Kahaly und Hansen 2016). Der Typ II hingegen ist eine erworbene Erkrankung, die unter anderem durch Übergewicht ausgelöst wird. Da der angeborene Typ I mit einer Häufigkeit von 1,1% bei allen Diabetikern weitaus seltener vorkommt (Heidemann et al. 2013), konzentriert sich diese Arbeit auf den bei 98,9% aller Diabetiker bestehenden Typ II.

Die Krankheit hat große Auswirkungen auf das tägliche Leben der Patienten sowie deren Angehörige. Es beeinflusst die Lebensqualität und Mortalität und verursacht große Kosten für das Gesundheitssystem. Durch die zunehmende Anzahl betroffener Patienten steigt die Bedeutung für alle medizinischen Fachrichtungen, da der DM als Nebendiagnose den Verlauf nahezu aller Krankheiten beeinflussen kann.

2.1.1 Geschichte des Diabetes mellitus

Der DM ist eine seit Jahrtausenden bekannte Krankheit dessen Erforschung einen langen Weg hinter sich hat. Bereits 1500 v.Chr. wurde in ägyptischen Schriften von einer Krankheit berichtet, bei der vermehrt Urin produziert wird. Indische Ärzte beschrieben einen „Honigurin“, der durch seine Süße Ameisen anlocken konnte. Bereits 400 bis 500 Jahre nach Christus gelang dem indischen Arzt Sushruta und dem Chirurgen Charaka die Differenzierung zwischen einem Typ I und Typ II Diabetes. Die Zusatzbezeichnung „mellitus“ (honigsüß) wurde 1787 von dem britischen Militärarzt John Rollo geprägt. Dies diente der Unterscheidung zum Diabetes insipidus, bei dem ein geschmackloser und verdünnter Urin ausgeschieden wird. Einen weiteren bedeutungsvollen Schritt in der Erforschung des DM erbrachte Paul Langerhans 1869 im Alter von 22 Jahren, als dieser im Rahmen seiner Doktorarbeit die Inselzellen entdeckte, welche daraufhin nach ihm benannt worden sind. Einige Jahre später, 1889, erkannten Mering und Minkowski in Hundeexperimenten, dass die Entfernung des Pankreas den DM verursacht. Durch das Extrahieren und die Verwendung von Hundeinsulin gelang Banting, Best und Collip 1921 schließlich der Beweis, dass der Mangel an Insulin der Auslöser des Diabetes mellitus ist (Lakhtakia 2013).

2.1.2 Epidemiologie für Deutschland

Weltweit lag die Prävalenz für DM 2010 bei 6,9%, also bei 285 Mio. Menschen. Prozentual gesehen leben die meisten Diabetiker in dem kleinen Inselstaat Nauru im Pazifischen Ozean und machen dort circa 31% der 10.000 Einwohner aus, gefolgt von den Vereinigten Arabischen Emiraten mit 19%. Absolut betrachtet leben die meisten Diabetiker der Welt in Indien (51 Mio.) und China (43 Mio.) (Shaw et al. 2010).

Für Deutschland wurde mittels der Studie zur Gesundheit Erwachsener (DEGS 1) in den Jahren von 2008 bis 2011 in der deutschen Bevölkerung im Alter von 18 bis 79 Jahren die Prävalenz des DM erfasst. Als Vergleich zur Entwicklung können die Ergebnisse des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 (BGS98) herangezogen werden. Auch mit dem Diabetesregister der DDR, welches von 1960 bis 1989 geführt wurde, lassen sich Trends ableiten (Heidemann et al. 2013).

Die im DEGS 1 ermittelte Lebenszeitprävalenz beträgt für den bekannten DM insgesamt 7,2% (Männer 7,0%, Frauen 7,4%), für die Altersgruppe der 70- bis 79-Jährigen sogar 20%. Außerdem fällt auf, dass Menschen mit einem niedrigeren sozialen Status ein höheres Risiko aufweisen. In den neuen Bundesländern ist die Prävalenz größer als im Westen Deutschlands.

Über die Jahre, in denen solche Registerdaten erhoben wurden, konnte eine kontinuierliche Zunahme der Lebenszeitprävalenz des DM festgestellt werden. Die Daten aus dem BGS98 zeigen eine Steigerung von 5,2% auf 7,2%, was eine relative Zunahme von 38% ergibt. Laut den Daten des Diabetesregisters der ehemaligen DDR gab es von 1960 bis 1989 sogar eine Zunahme von 0,6% auf 4,1% (Heidemann et al. 2013).

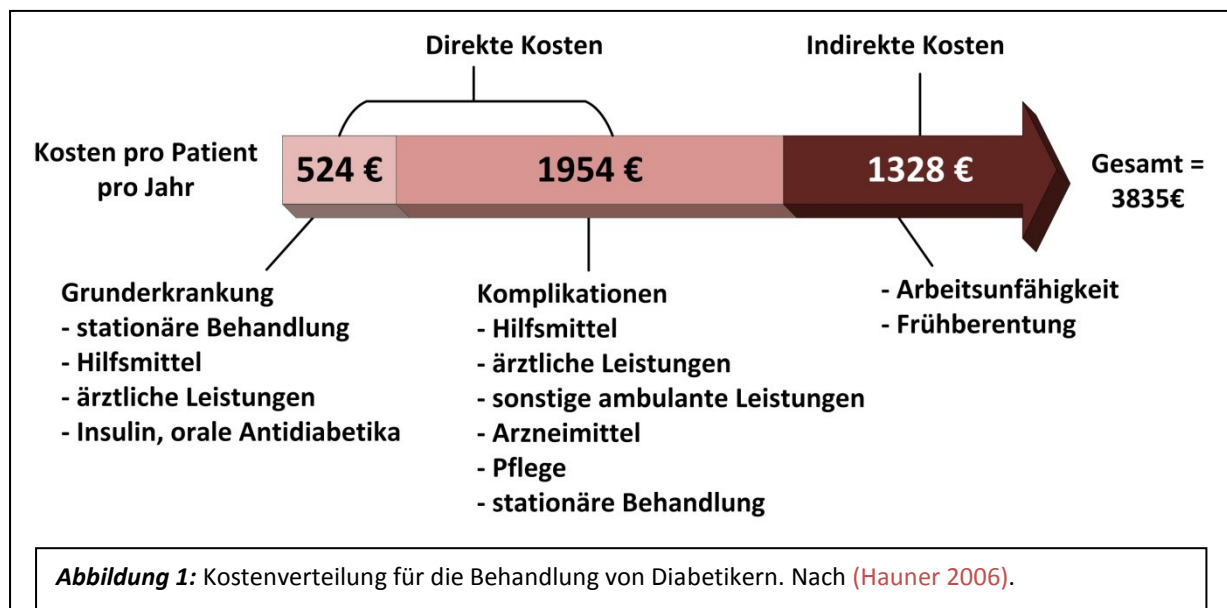
Auch für die nächsten Jahre wird eine weitere Steigerung prognostiziert. So wird für 2030 eine relative Zunahme des DM um 64% bei den 55- bis 74-Jährigen erwartet (Heidemann et al. 2013). Damit steigen die Anzahl der Diabetiker sowie die Bedeutung der Erkrankung für das Gesundheitssystem weiter an.

2.1.3 Kosten

Der Diabetes mit seinen Komplikationen ist die teuerste chronische Erkrankung in Deutschland. Dies wurde 2006 in Hessen mittels der KODIM-Studie (Kosten des Diabetes mellitus) erfasst. Dabei stellte sich heraus, dass der größte Anteil direkter Kosten durch die Behandlung der Begleiterkrankungen und Komplikationen entsteht. Dabei werden die

Kosten in Deutschland für die Behandlung kardio- und zerebrovaskulärer Komplikationen auf 4,5 Mrd. €, die des diabetischen Fußsyndroms auf 3 Mrd. € und die Behandlung diabetischer Nierenerkrankungen auf 2 Mrd. € jährlich berechnet. Weiterhin fällt auf, dass für insulinpflichtige Diabetiker etwa doppelt so hohe Kosten entstehen wie für Diabetiker ohne Insulintherapie. Insgesamt wurde für die circa 6 Mio. bekannten Diabetiker in Deutschland eine Behandlungssumme von jährlich circa 60 Mrd. € errechnet (Hauner 2006).

Die *Abbildung 1* stellt die Verteilung der Kosten schematisch dar.



Da für die nächsten Jahre weiterhin eine Zunahme der Prävalenz des DM Typ II prognostiziert wird, ist auch von einer Steigerung der Kosten auszugehen. Um diese langfristig einzudämmen, ist die Anwendung von Früherkennungsmaßnahmen notwendig. Bislang werden solche Screenings, wie z.B. der Mikroalbuminurie-Test, bei gerade einmal 3 bis 10% der Patienten angewendet (Hauner 2006).

2.2 Die Entstehung des Diabetes mellitus II

An einem DM Typ 2 zu erkranken, geht meistens mit der typischen Lebensweise der westlichen Gesellschaft bei hyperkalorischer Ernährung, Stress und Bewegungsmangel einher. Bevor jedoch ein klinisch manifester DM entsteht, kommt es in aller Regel zunächst einmal zu einer ernährungsbedingten chronischen Hyperglykämie, die eine Hyperinsulinämie nach sich zieht. Langfristig entwickelt sich dann aus der pathologischen oralen Glukosetoleranz ein DM Typ 2.

2.2.1 Das Metabolische Syndrom

Reaven erkannte 1988 den Zusammenhang zwischen Insulinresistenz, Hyperglykämie, Hypertonie, Dyslipidämie und der koronaren Herzerkrankung (Reaven 1988) und fasste diese Risikofaktoren einige Jahre später unter dem Begriff „Syndrome X“ zusammen (Reaven 1993). Die WHO definiert seit 1999 das Metabolische Syndrom (MS) als Glukoseintoleranz, Insulinresistenz oder DM mit mindestens zwei zusätzlichen Kriterien, welche in der *Tabelle 1* zusammen mit einer weiteren Definition dargestellt sind (Parikh und Mohan 2012).

Kriterien für MS	nach der WHO	nach IDF (International Diabetes Federation), AHA/NHLBI (American Heart Association/ National Heart, Lung and Blood Institute), World Heart Federation, International Atherosclerosis Society und International Association for the Study of Obesity
DM, Glukoseintoleranz, gestörte Glukosetoleranz	mind. eins davon	-----
Erhöhter Nüchternblutzucker	-----	> 100 mg/dL
Hüftumfang	-----	Populationsspezifische Werte
BMI	> 30 kg/m ²	-----
Erhöhte Triglyceride	≥ 150 mg/ dL	≥ 150 mg/ dL
HDL Männer	< 35 mg/ dL	< 49 mg/ dL
Frauen	< 39 mg/dL	< 50 mg/ dL
Arterielle Hypertonie	≥ 140/90 mmHg	systolisch ≥ 130 mmHg und/ oder diastolisch ≥ 85 mmHg
Mikroalbuminurie	Albuminausscheidung ≥ 20 µg/ min oder Albumin/ Kreatinin-Quotient ≥ 30 µgm/mg	-----

Tabelle 1:
Diagnosekriterien des MS nach der WHO (Parikh und Mohan 2012) sowie nach der IDF, AHA/ NHLBI, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society und der International Association for the Study of Obesity (Eckel et al. 2010)

Dass es sinnvoll ist, die Entitäten des MS in einem Krankheitsbild zusammen zu fassen, wird durch ihr gehäuft gemeinsames Auftreten deutlich. In Deutschland haben circa 75% aller Typ 2 Diabetiker ein MS jedoch weisen nur 2,4% der Diabetiker einen isolierten DM Typ 2 auf (Hanefeld et al. 2007).

Nach neueren Theorien beginnt die Entwicklung des MS mit abdominaler Adipositas (Eckel et al. 2010). Das subkutane Fettgewebe speichert langfristig Fett, wohingegen dem viszeralen Fett eher eine kurzfristige postprandiale Pufferfunktion zugeschrieben wird. Bei Adipositas übernimmt jedoch das viszerale Fett die langfristige Speicherfunktion, wodurch

sich dessen Pufferfunktion verringert. Frauen können im Allgemeinen wesentlich mehr subkutanes Fettgewebe bilden, und bilden damit weniger viszerales Fett als Männer (Laclaustra et al. 2007). Darin lässt sich auch die Bedeutung des gemessenen Taillenumfangs erklären, der als Risikofaktor für das MS und dessen Folgen betrachtet wird (Eckel et al. 2010).

Gestützt wird die These, dass die abdominale Adipositas der Initiator des MS ist, dadurch, dass eine Verbesserung der Insulinresistenz und Normalisierung der Nüchternblutzuckerwerte durch Gewichtsreduzierung erzielt werden kann (Eckel et al. 2010).

Die Hormone der Adipozyten des viszeralen Fettgewebes tragen entscheidend zur Entwicklung von Insulinresistenz und arterieller Hypertonie bei. Adiponectin beispielsweise steigert normalerweise die Insulinsensitivität und verringert die Expression von Adhäsionsmolekülen am Gefäßendothel, die Inflammation sowie die Proliferation glatter Muskelzellen. Bei viszeraler Adipositas wird Adiponectin jedoch vermindert sezerniert, was den DM und die Atherosklerose begünstigt.

Auch Entzündungsmediatoren wie der Tumornekrosefaktor α (TNF- α) und Interleukin-6 (IL-6) werden vermehrt bei viszeraler Adipositas gebildet. Diese tragen ebenfalls wesentlich zur Entstehung einer Insulinresistenz und Erhöhung des Blutzuckerspiegels bei (Mlinar et al. 2007).

Eine weitere Komponente in der Auslösung der Insulinresistenz ist die bereits weiter oben angesprochene Abnahme der Pufferkapazität des viszeralen Fettgewebes durch seinen überlasteten Speicher. Postprandial kommt es zu einer Abgabe freier Fettsäuren ins Blut, aus denen die Leber Triglyzeride synthetisiert. Die daraus resultierende Hypertriglyzeridämie und die außerdem durch die Überernährung verursachte chronische Hyperglykämie bewirken ein Überangebot für andere Organe (Laclaustra et al. 2007). Der Einfluss dieser beiden Überfluszzustände auf die β -Zellen des Pankreas stellt einen wesentlichen Schritt bei der Entstehung der Insulinresistenz dar. Bei zunächst akuter Erhöhung der Blutglukose und auch der Lipide wird die Insulinausschüttung aktiviert. Bei chronischer Erhöhung der Glukose- und Fettwerte steigt somit die basale Insulinsekretion und verursacht eine Hyperinsulinämie, was langfristig jedoch die Biosynthese von Insulin hemmt (Mlinar et al. 2007).

2.2.2 Weitere Auslöser: Stress, Rauchen, Bewegungsmangel

Auch die weiteren hier beispielhaft aufgeführten möglichen Auslöser und verstärkenden Faktoren, wie Stress, Rauchen und Bewegungsmangel wirken meist nicht allein. Sie können gleichzeitig mit bereits bestehenden Risikofaktoren wie der Adipositas auftreten, diese aber auch langfristig in ihrer Entstehung begünstigen und somit die Entwicklung des MS begünstigen.

Durch psychischen Stress steigt kurzfristig der Blutdruck und es wird vermehrt das Stresshormon Kortisol ausgeschüttet (Epel et al. 1999). Kortisol fördert zum einen über eine Appetitsteigerung die vermehrte Aufnahme hochkalorischer Nahrung und damit die Entwicklung des metabolischen Syndroms (Epel et al. 2001). Zum anderen beschleunigt Kortisol die Insulinresistenz, sowohl durch eine vermehrte Glukoseproduktion, als auch durch eine verminderte Glukoseverwertung (Rizza et al. 1982). Auch andere Stresshormone wie Noradrenalin und Adrenalin fördern durch β -Rezeptor-Stimulation die Entstehung des DM, indem sie Glukagon aus den pankreatischen α -Zellen freisetzen, welches die hepatische Glukoseproduktion steigert. Außerdem wird durch β -adrenerge Stimulation Glykogen aus der Leber vermehrt zu Glukose, und das Fett aus adipösem Gewebe zu freien Fettsäuren umgewandelt (Surwit und Schneider 1993).

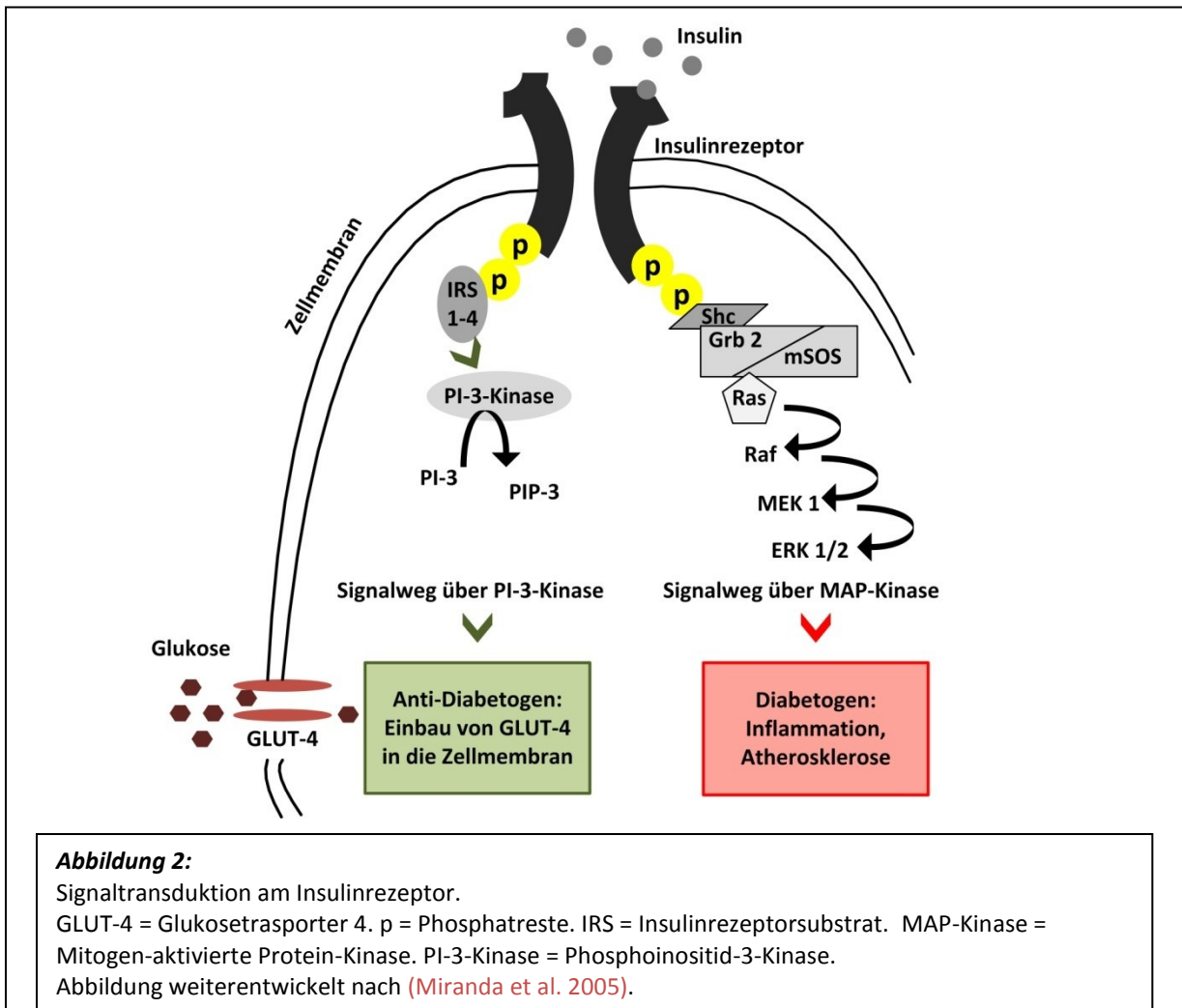
Auch ein Nikotinabusus begünstigt die Entstehung des DM sowohl indirekt durch Förderung des MS als auch direkt über eine verminderte Insulinsensitivität. So wurden bei Rauchern erhöhte Nüchternglukose- und Nüchterninsulinwerte gemessen. Eine mögliche Erklärung dafür ist die Freisetzung der insulinantagonisierenden Stresshormone Kortisol, Noradrenalin und Adrenalin (Haj Mouhamed et al. 2015). Auch die vermehrte Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie TNF- α und vermehrter oxidativer Stress bei Rauchern scheint mit der Insulinresistenz im Zusammenhang zu stehen (Szulinska et al. 2013).

Sport hingegen ist ein antidiabetischer Einflussfaktor. Er kann einer Gewichtszunahme vorbeugen beziehungsweise bei der Gewichtsabnahme helfen (Strasser 2013) und auch die Menge an zirkulierenden Entzündungsmediatoren wie IL-6 und TNF- α , sowie Glukose- und Insulinwerte senken (Hong et al. 2014).

2.2.3 Pathophysiologie am Insulinrezeptor

Der zu Beginn des DM bestehende relative Insulinmangel entsteht durch eine Störung der Signaltransduktion des Insulinrezeptors (siehe *Abbildung 2*).

Beim MS ist die Kaskade der Phosphoinositid-3-Kinase vermindert aktiv. Da diese nicht nur für die Expression des Glukosetransporters wichtig ist, sondern auch für die Biosynthese von Stickstoffmonoxid (NO), wird bei dessen Störung auch die endotheliale Dysfunktion begünstigt. Die Signalkaskade über die Mitogen-aktivierte Protein-Kinase wird hingegen beim MS überaktiviert, woraus unter anderem Inflammation und die Proliferation glatter Muskelzellen in atherosklerotischen Plaques resultieren (Miranda et al. 2005).



2.2.4 Genetische Einflüsse

Obwohl die abdominale Fettleibigkeit ein bedeutender Risikofaktor ist, erkranken nicht alle adipösen Menschen an einem DM Typ II. Einer der dafür verantwortlichen Gründe ist die genetische Prädisposition. Sie bewirkt unter anderem, dass die Prävalenz des DM zwischen verschiedenen Ethnien eines Landes unterschiedlich hoch ist (Maskarinec et al. 2009).

Varianten und Mutationen der verschiedensten Gene können zum erhöhten Diabetesrisiko beitragen. Schon bei der Entwicklung des Metabolischen Syndroms können beispielsweise Veränderungen im Gen für Adiponectin eine Rolle spielen (Laclaustra et al. 2007). Auch bestimmte Genvarianten von single-nucleotid Polymorphismen (SNP), die sich in der Nähe des Gens für das Insulinrezeptorsubstrat 1 (siehe *Abbildung 2*) befinden, sind mit einem erhöhten Risiko für Insulinresistenz und DM Typ 2 assoziiert (Rung et al. 2009). Für postprandiale Hyperglykämien können Risikoallele verantwortlich sein, welche mit dem insulinfreisetzenden glucagone-like Peptid 1 (GLP-1) assoziiert sind (Herzberg-Schafer et al. 2012). Der Transkriptionsfaktor TCF7L2 wurde bis jetzt als der für die Entwicklung eines Diabetes Typ 2 bedeutendste beschrieben. Durch den SNP der Bezeichnung rs7903146 wird die Expression von TCF7L2 begünstigt und damit die Diabetesentwicklung an mehreren Stufen des Insulin-Glukose-Stoffwechsels gefördert. Beispielsweise wird die Biosynthese verschiedener Proteine beeinflusst, und die durch Glukose stimulierte Insulinfreisetzung verringert (Kahn et al. 2012). Auch die Incretinwirkung von GLP-1, also die postprandiale Insulinfreisetzung aus den β -Zellen, wird durch TCF7L2 verringert. Dadurch wird die postprandiale Hyperglykämie begünstigt (Schafer et al. 2007).

2.3 Diabetische Komplikationen

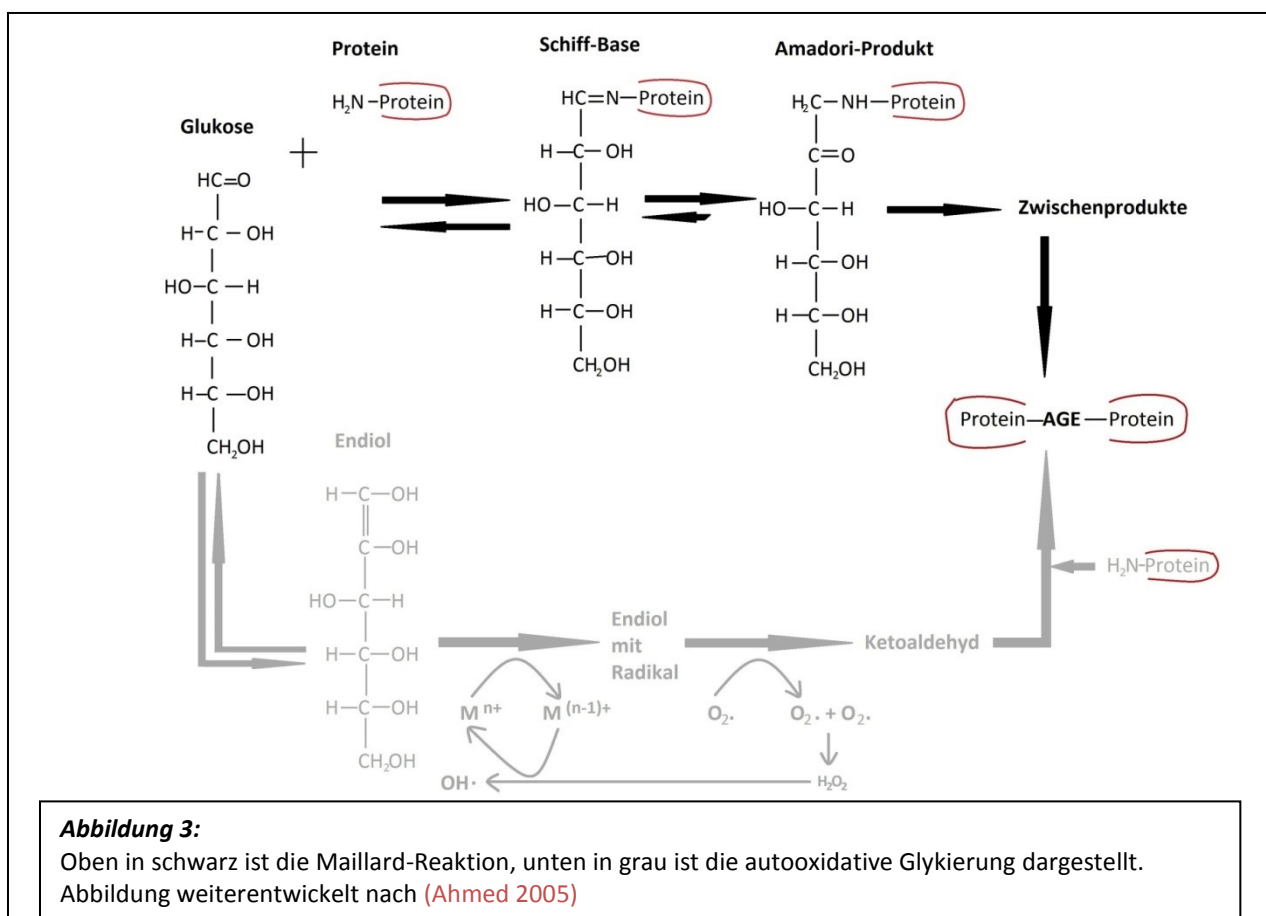
Die Folgeerkrankungen des Diabetes sind entscheidend für die Patienten. Zum einen beeinträchtigen sie wesentlich die aktuelle Lebensqualität und zum Anderen ist die Mortalität nach kritischen Krankheiten bei Diabetikern mit Komplikationen höher als bei Diabetikern ohne Komplikationen ((Bannier et al. 2015), siehe „4. Publierte Originalarbeit“). Daher stellt die Erforschung, Früherkennung und Behandlung diabetischer Komplikationen einen wichtigen Schritt in der Gesamttherapie des DM dar.

Nervenschäden, die diabetischen Neuropathien, treten bei rund 40% aller Diabetiker auf. Auch die Nephropathie ist mit circa 20% bei Diabetikern verbreitet (Tan et al. 2014). Der häufigste Grund für Hospitalisationen ist allerdings die ischämische Herzkrankheit (Brocco et al. 2007).

2.3.1 Pathomechanismen

Die bei der Entstehung diabetischer Komplikationen entscheidenden Pathomechanismen sind advanced glycation endproducts (AGE), der Sorbitolstoffwechselweg, der Hexosamine-Stoffwechselweg, die Proteinkinase C (PKC) sowie Inflammation und oxidativer Stress.

AGE sind irreversible chemische Verbindungen zwischen Zuckermolekülen und Proteinen. Sie können sowohl im Körper durch länger anhaltende hyperglykämische Zustände entstehen, als auch durch die Ernährung zugeführt werden. Dabei sind AGE vor allem in Butter und Öl enthalten (Goldberg et al. 2004) und entstehen vermehrt, je länger und heißer eine Speise zubereitet wird (Negrean et al. 2007). Dieser Vorgang, die sogenannte Maillard-Reaktion, wurde erstmals 1912 durch Louis-Camilles Maillard nachgewiesen. Er konnte so die Ursache von beispielsweise der braunen Farbe verbrannter Milch erklären (Maillard 1912). Durch länger anhaltende Zustände von Hyperglykämien kommt es hierbei zur Bildung der AGE-Moleküle, welche Quervernetzungen zwischen den Proteinen verursachen, sogenanntes cross-linking. AGE's können so die Funktion von Proteinen beeinträchtigen (Ahmed 2005). Ein anderer Entstehungsweg der AGE ist die autooxidative Glykierung. Die bei dieser Reaktion entstehenden reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) verursachen oxidativen Stress und stellen neben den AGE einen weiteren Mechanismus bei der Entstehung diabetischer Folgeerkrankungen dar. Die *Abbildung 3* schematisiert die Maillard-Reaktion und die autooxidative Glykierung.



Die Glykierung von Proteinen kann eine ganze Reihe von Schäden hervorrufen. Einer dieser Schäden ist die Entstehung chronischer Entzündungsreaktionen durch die Bindung von AGE an verschiedene Rezeptoren. Der erste identifizierte Rezeptor wurde als receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) bezeichnet, durch dessen Aktivierung verschiedene Signalwege ausgelöst werden können (Schmidt et al. 1992). Ein bedeutender Signalweg ist die Induktion des Transkriptionsfaktors nuclear factor κ B (NF- κ B). Durch die Aktivierung dieses Transkriptionsfaktors werden über Entzündungsmediatoren wie zum Beispiel Cyclooxygenase-2 (COX-2), Prostaglandin-E2 (PGE2) oder IL-6 und Zelladhäsionsmoleküle wie vascular adhesion molecule (VCAM) lokale Entzündungsreaktionen initiiert (Rasheed und Haqqi 2012, Funk et al. 2012).

Weiterhin können sich AGE auch durch Glykierung von Komponenten der extrazellulären Matrix wie Kollagen, Fibronectin oder Laminin bilden. Dies beeinflusst die Eigenschaften des Gewebes und schränkt die Funktionen der Matrixproteine ein. Bei der Entwicklung der diabetischen Kardiomyopathie kommt es so beispielsweise zu einer erhöhten Steifigkeit des Myokardgewebes (Pappachan et al. 2013), und auch die Nierenfunktion wird durch diese strukturelle Veränderung der negativ geladenen Matrixproteine beeinflusst (Yamagishi und Matsui 2010).

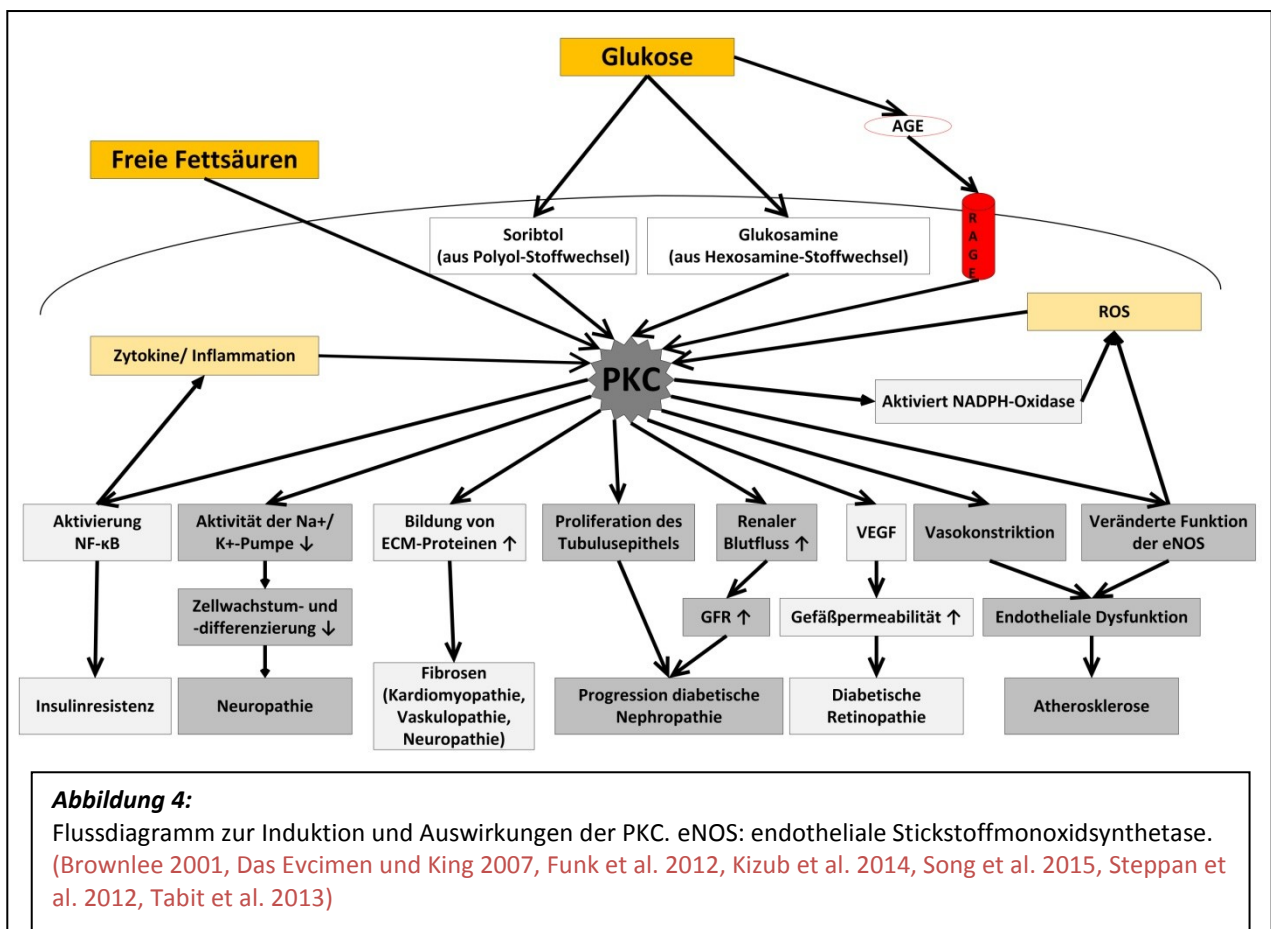
Auch das Erbmateriale kann durch Glykierung verändert und geschädigt werden. Dabei kann es zur Reaktion der Zuckermoleküle mit Histonproteinen (Pashikanti et al. 2011) oder der DNA selbst mit daraus resultierendem cross-linking kommen (Roberts et al. 2003).

Im Sorbitol-Stoffwechselweg entsteht aus Glukose Sorbitol und Fruktose. Durch häufige Hyperglykämien bei DM sammelt sich vermehrt Glukose in den Zellen an. Dieser wird nun zu circa 30% im Sorbitol-Stoffwechselweg unter Verbrauch von Glutathion und der Kofaktoren NADPH und NAD⁺ in Sorbitol und Fruktose umgewandelt. Daraus ergibt sich eine veränderte Stoffwechsellage in der Zelle, unter anderem durch die energetische Erschöpfung und durch oxidativen Stress (Chung et al. 2003). Weiterhin kann Sorbitol bei intrazellulärer Anhäufung osmotischen Stress und damit eine Zellschwellung verursachen (Chung et al. 2003). Fruktose führt noch schneller als Glukose zur Neubildung von AGE und cross-linking von Proteinen (Szwergold et al. 1990).

Eine weitere Verwendung intrazellulärer Glukose findet im Hexosamine-Stoffwechselweg statt. Durch den Überschuss intrazellulärer Glukose entsteht bei der Glykolyse vermehrt

Glukosamin-6-Phosphat, welches enzymatisch an andere Proteine gebunden wird und deren Funktion beeinträchtigen kann. Beispielsweise kommt es dadurch zur Fehlregulation von Transkriptionsfaktoren, der PKC oder einer Funktionseinschränkung der endothelialen NO-Synthase (Brownlee 2001).

Einen weiteren Pathomechanismus bei diabetischen Komplikationen bildet die PKC, ein intrazelluläres Signalmolekül, welches bei Diabetikern verstärkt aktiviert ist (Tabit et al. 2013). Die Abbildung 4 stellt sowohl Aktivierung als auch Auswirkungen der PKC dar.



Inflammatorische Zytokine wie TNF- α oder IL-6 und durch ROS ausgelöster oxidativer Stress spielen beim DM und seinen Komplikationen eine große Rolle. Diese sind schematisch in Abbildung 5 dargestellt.

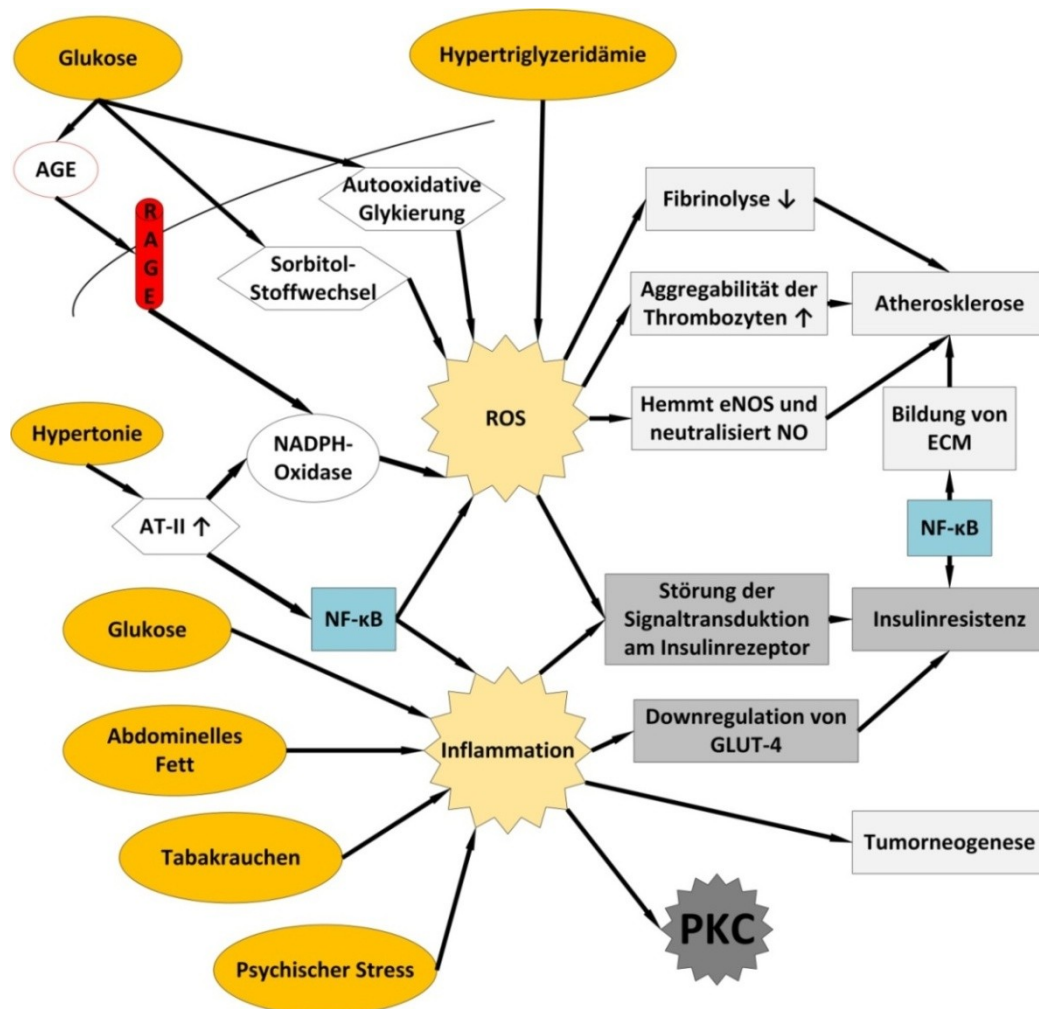


Abbildung 5:

Flussdiagramm zur Induktion und Auswirkungen von ROS und Inflammation und Einfluss von NF-κB. Inflammation über Zytokine wie IL-6 und TNF-α vermittelt. eNOS: endotheliale Stickstoffmonoxidsynthetase. (Ahmed 2005, Anand-Srivastava 2010, Aschbacher et al. 2013, Cardona et al. 2008, Chung et al. 2003, Coletta und Mandarino 2011, Feletou et al. 2010, Funk et al. 2012, Greten et al. 2004, Kaneto und Matsuoka 2013, Kizub et al. 2014, Lukic et al. 2014, Maes et al. 1998, Mahfouz und Kummerow 2000, Miranda et al. 2005, Suzuki et al. 2003, Tarr et al. 2013, Tirosh et al. 1999, Tomiyama et al. 2003)

2.3.2 Makroangiopathie = Atherosklerose

Die bei der Atherosklerose stattfindende Verdickung der Gefäßintima spielt eine wichtige Rolle als Komplikation bei vielen Erkrankungen. Sie verursacht Folgen wie die koronare Herzkrankheit (KHK), Schlaganfälle oder Verschlusskrankheiten der Extremitäten. Diabetiker haben ein wesentlich höheres Risiko für Atherosklerose und eben diese Folgen (Hu et al. 2002). Entsprechend dazu ist bei Patienten mit einer KHK der Anteil an Diabetikern höher als der von Nichtdiabetikern (Murthy et al. 2012).

Bei der Entstehung der Atherosklerose spielen aber noch viele andere Risikofaktoren eine Rolle. Hierzu gehören die Entitäten des MS (Murthy et al. 2012), das männliche Geschlecht

(Karim et al. 2008), aktives sowie passives Tabakrauchen (Howard et al. 1998) und Bewegungsmangel (Laufs et al. 2005).

2.3.2.1 Entstehungsmechanismen

Im Gegensatz zu gesunden Intimae besitzen atheromatöse Intimae Fibrosen, Fettstreifen, sogenannte fatty streaks, und glatte Muskelzellen. Bei fortschreitender Atherosklerose entwickeln sich die sogenannten Atherome. Dies sind aus Schaumzellen bestehende Lipidkerne, welche von einer fibrösen Kappe umgeben sind (Katsuda et al. 1992).

Bei der Entstehung atherosklerotischer Plaques spielt die endotheliale Dysfunktion eine entscheidende Rolle. Eine wichtige Funktion des Endothels ist die Bildung von NO, welches sowohl vasodilatativ (De Caterina et al. 1995) als auch durch Inhibition der Plättchenaggregation antithrombotisch wirkt (Riddell et al. 1997). Weiterhin mindert es die Adhäsion inflammatorischer Zellen wie Leukozyten ans Endothel sowie die Bildung der Entzündungsmediatoren COX-2 und PGE2 (De Caterina et al. 1995).

Freie Sauerstoffradikale stellen eine besondere Gefahr für das NO dar, da sie sowohl die NO-Synthase hemmen, als auch mit NO zu Peroxinitrit reagieren und das NO somit eliminieren (Feletou et al. 2010). ROS führen weiterhin zur Oxidierung von low density lipoproteine (LDL), welches unter anderem von Makrophagen aufgenommen wird und so das Wachstum atherosklerotischer Plaques fördert (Chen et al. 2002).

Atherosklerotische Plaques steigern die Thrombogenität des Gefäßes, indem sie die Anheftung und Aggregation von Thrombozyten an die Gefäßwand induzieren. Durch Plaquerupturen erhalten die Bestandteile der Gerinnungskaskade im Blut Kontakt zum Gewebefaktor, was die Thrombenbildung an der Gefäßwand begünstigt. Weiterhin wird in den nekrotischen Lipidkernen der Plaques vermehrt Gewebefaktor gebildet, was die gesteigerte Thrombogenität atherosklerotischer Gefäße gegenüber normalen Gefäßen ebenfalls erklärt (Wilcox et al. 1989).

2.3.2.2 Folgen

Die Folgen von Atherosklerose sind vielfältig. Entsprechende Komplikationen treten zwar auch in anderen Patientengruppen ohne den Risikofaktor DM auf, jedoch scheint Diabetes einer der bedeutungsvollsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines kardiovaskulären Ereignisses zu sein (Kaplan et al. 2002). Ein Grund dafür sind die typischen Stoffwechselzustände wie Hyperglykämien (Esposito et al. 2008) und erhöhte Blutfettwerte

(Chen et al. 2003), welche mit einer dickeren Gefäßintima assoziiert sind. Die Intimadicke wiederum korreliert positiv mit dem kardiovaskulären Risiko, woraufhin demzufolge die Inzidenz von Ereignissen wie Myokardinfarkten und Schlaganfällen ansteigt (O'Leary et al. 1999).

Durch eine Ruptur der Wandplaques kann es im nachfolgenden Stromgebiet des betroffenen Gefäßes zu einer akuten Minderversorgung mit einer Organschädigung, zum Beispiel einem Myokardinfarkt, kommen. Besonders von einer Ruptur gefährdete Plaques sind durch einen großen Plaquekern mit vielen Makrophagen und einer dünnen fibrösen Kappe gekennzeichnet. Reißt das Endothel ein, aktiviert das die vorbeiströmenden Thrombozyten und es entsteht ein Thrombus, der zur Gefäßeinengung oder zum Gefäßverschluss und damit zur Persufionsminderung im nachfolgenden Stromgebiet führen kann (Brener 2006).

Durch den abnehmenden Gefäßdurchmesser bei zunehmender Plaquebildung kann eine eingeschränkte Durchblutungsreserve bis hin zur chronischen Unterversorgung der Organe entstehen. Bei Erstdiagnose DM Typ 2 haben bereits circa 7,5% der Patienten eine mindestens 50%ige Arterienstenose in der unteren Extremität (Li et al. 2014). Die *Abbildung 6* zeigt die Angiografie einer Diabetikerin, welche bereits ein ischämiebedingtes Gangrän entwickelt hat.



Abbildung 6:

Angiografie Fuß und Oberschenkel rechts. Gangrän am selben Fuß. 62-jährige Patientin mit DM Typ 2. Bilddokumentation und Abdruck nach freundlicher Genehmigung durch die Patientin.

2.3.3 Mikroangiopathie

Bei der Mikroangiopathie kommt es durch die Schädigung der Arteriolen und Kapillaren, zu Perfusionsstörungen und damit zu multiplen diabetogenen Organschäden.

Die bereits weiter oben erläuterten Pathomechanismen der AGE, PKC, Polyol- und Hexosaminestoffwechselweg sind hierbei ebenfalls von Bedeutung. Sie führen im Wesentlichen zu Zellschäden durch intra- und extrazelluläre Fehlregulation von Proteinen und oxidativem Stress (Brownlee 2001). Diese mikroangiopathischen Zell- und damit verbundenen Organschäden entstehen dabei nicht automatisch bei Vorhandensein eines DM, sondern korrelieren direkt mit der Langzeitkontrolle des Blutzuckers. Bei höheren HbA1c-Spiegeln liegen auch höhere AGE-Spiegel vor, welche wiederum mit einer gesteigerten Inzidenz mikroangiopathischer Schäden einhergehen (Aso et al. 2000).

2.3.3.1 Augenschäden: Retinopathie und Linsenquellung

Bei der diabetischen Retinopathie kommt es zu einer Veränderung der Retina und einer damit verbundenen Visuseinschränkung. Dabei unterscheidet man die nichtproliferative von der proliferativen Retinopathie. Mechanismen wie der osmotische Wassereinstrom in die Zellen durch Sorbitol und die toxische Wirkung von AGE fügen der Netzhaut Schaden zu. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Bildung von Wachstumsfaktoren wie dem vascular endothelial growth factor (VEGF). Dieser erhöht die Permeabilität der Kapillaren der Blut-Retina-Schranke, wodurch es zu Exsudaten und einem Makulaödem auf der Retina kommt. Weiterhin steigert er die Neubildung von Kapillaren. Durch die Zerstörung der Zellen sowie durch die Exsudate und die überschießende Gefäßneubildung wird der Visus eingeschränkt (Tarr et al. 2013).

Die Bildung von VEGF in glatten Gefäßmuskelzellen wird außerdem durch ROS und einer überaktivierten PKC induziert (Kizub et al. 2014).

2.3.3.2 Neuropathie

Durch den Diabetes verursachte Schäden können sowohl die sensiblen, die motorischen als auch die autonomen Nerven betreffen und dementsprechend unterschiedliche Symptome verursachen. Diabetiker mit Zeichen einer Neuropathie haben eine höhere Mortalität als solche ohne eine relevante Neuropathie (Hsu et al. 2012).

Bei der Pathogenese der Neuropathie spielt unter anderem die Mikroangiopathie eine Rolle, da die Durchblutungsminderung für die Nervenzellen eine Hypoxie verursacht. Des Weiteren

wird die neuronale Funktionsfähigkeit neben AGE, Sorbitol und oxidativem Stress auch durch Immunmechanismen und verminderte neuronale Wachstumsfaktoren reduziert (Vinik et al. 2003). Durch die Glykierung sind die Nervenzellen und deren Axone außerdem in ihrer Regeneration und Neuaussprossung stark eingeschränkt (Duran-Jimenez et al. 2009).

Die häufigste Form der diabetischen Polyneuropathie ist die chronische distale Polyneuropathie, welche sich an sensiblen, motorischen und autonomen Neuronen manifestiert und dementsprechende Beschwerden verursacht. Die distale Polyneuropathie ist ein entscheidender Faktor in der Entwicklung des diabetischen Fußsyndroms (Vinik et al. 2008).

Bei einer weiteren Form der diabetischen Neuropathie sind die autonomen kardiovaskulären Nerven betroffen. Dies trägt neben der Makroangiopathie ebenfalls zur erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei. Die Ursache dessen ist eine erhöhte Gefahr für Herzrhythmusstörungen, orthostatische Dysregulation, schlechtere Anpassung des Herzzeitvolumens bei körperlicher Anstrengung und unbemerkte Myokardinfarkte durch verminderten Ischämieschmerz (Vinik et al. 2003). Bei akuten Myokardinfarkten steigert die kardiovaskuläre Neuropathie die Mortalität nach einem Infarkt (Vujosevic et al. 2012).

2.3.3.3 Nephropathie

Durch die Entwicklung einer Nephropathie kommt es zu einer Abnahme der Nierenfunktion. Ungefähr ein Drittel der Diabetiker leiden an dieser Komplikation, welche vor allem durch Hyperglykämie und Adipositas aber auch Nikotinrauchen progredient verläuft. Eine Albuminmessung im Urin kann zusammen mit der glomerulären Filtrationsrate Auskunft über den Fortschritt der Diabetischen Nephropathie geben (Reutens und Atkins 2011).

Die chronisch erhöhten Glukosewerte wirken unter anderem über Wachstumsfaktoren wie VEGF als Trigger für Hyperplasie und Hypertrophie des Tubulussystems. Die Fibrosierung entsteht durch Fibroblasten, welche durch Hyperglykämie und Inflammation dazu angeregt werden, extrazelluläre Matrixproteine wie Kollagen und Fibronektin zu synthetisieren (Vallon und Thomson 2012). Die Filtrationsfunktion der extrazellulären Matrix wird nicht nur allein durch ihre überschießende Produktion eingeschränkt, sondern auch noch durch die Bildung von AGE. Beispielsweise kommt es durch eine Glykierung negativ geladener Proteoglykane im Glomerulum zu einer Verminderung der Barrierefunktion und damit zu einer gesteigerten Permeabilität für Albumin. Daher sklerosiert langfristig das Glomerulum,

das Interstitium fibrosiert und letzten Endes verringert sich die Filtrations- und Konzentrationsfähigkeit der Niere (Yamagishi und Matsui 2010).

2.3.4 Multifaktorielle Folgeerkrankungen

Den Begriff der Diabetischen Kardiomyopathie beschrieben erstmals Rubler et al. 1972 im Zusammenhang des Diabetes mit einer Hypertrophie und Fibrose des Herzmuskels (Rubler et al. 1972). Abhängig von den betrachteten Studien scheinen bis zu 40% aller Diabetiker an dieser Form der Herzschwäche zu leiden (Rothangpui et al. 2011).

Durch ROS, AGE und inflammatorische Zytokine kommt es unter den Kardiomyozyten zu vermehrter Apoptose und einer Quervernetzung der extrazellulären Proteine wie Kollagen und Elastin. Auch der Hexosamine-Stoffwechselweg spielt eine Rolle, indem er die für die Kontraktion der Myofilamente wichtige Calcium-Verteilung in den Kardiomyozyten verändert. Des Weiteren steigert die Erhöhung der freien Fettsäuren im Blut und deren Oxidation die interzelluläre Fibrose und wirkt sich apoptotisch auf die Herzmuskelzellen aus. Mikro- und makroangiopathische Veränderungen vermindern die Blutversorgung des Herzmuskelgewebes und schädigen dieses damit zusätzlich. Resultat dieser Umbauvorgänge ist eine reduzierte Herzfunktion. Dabei entsteht die diastolische Dysfunktion vor allem durch ventrikuläre Hypertrophie und Fibrose (Pappachan et al. 2013) und tritt mit einem Anteil von circa zwei Dritteln weitaus häufiger auf, als die systolische Funktionsstörung (Rothangpui et al. 2011).

Das Diabetische Fußsyndrom resultiert vor allem aus Neuropathie und Vaskulopathie, wodurch einerseits unbemerkte Druckstellen und Ischämie zu Gewebeschäden führen, die andererseits langsamer regeneriert werden, da die Wundheilung beim Diabetes verzögert ist (Ackermann und Hart 2013). Bis zu 25% aller Diabetiker entwickeln so Fußulzerationen, die in schweren Fällen zur Amputation der betroffenen Extremität führen. In westlichen Ländern ist der DM die häufigste Ursache bei nicht traumatisch bedingten Extremitätenamputationen (Boulton 2008).

2.3.5 Psychische Komorbiditäten

Diabetiker haben ein erhöhtes Risiko auch psychisch zu erkranken. Vor allem Ängste, Depressionen und Suizid spielen dabei eine Rolle (Mikaliukstiene et al. 2014, Chung et al. 2014). So ist die Häufigkeit von Depressionen bei Diabetikern gegenüber der Normalbevölkerung um 20% erhöht. Bei Patienten mit prädiabetischem Zustand steigt das

Risiko psychischer Komorbiditäten allerdings noch nicht. Das lässt vermuten, dass vor allem die Therapie der Grunderkrankung und die Lebensumstellung eine Belastungssituation darstellen (Knol et al. 2007). Das Vorhandensein diabetischer Komorbiditäten steigert das Risiko für Depressionen weiter (Mikaliukstiene et al. 2014).

2.4 Intensivstation: kritisch kranke Patienten

Die Entstehung der ersten allgemeinen Intensivstation (ITS) geht aus dem Jahr 1952 hervor, als in Kopenhagen eine Epidemie mit dem Polio-Virus grassierte. Dabei erlitten über 300 Menschen eine Lähmung der Atemmuskulatur, welche zur respiratorischen Insuffizienz führte. Den Ärzten standen zur Therapie allerdings lediglich wenige Maschinen zur Atemunterstützung zur Verfügung. Der damalige Chefarzt des Blegdam Hospital Professor Lassen hatte jedoch die Idee, das aus der Anästhesie bekannte Prinzip der Beatmung mit positivem Druck für die Behandlung der an Poliomyelitis erkrankten Patienten zu nutzen. In Zusammenarbeit mit dem Kopenhagener Anästhesisten Dr. Björn Ibsen gelang es, ein 12-jähriges Mädchen über eine Tracheostomie und mittels Beatmungsbeutel zu beatmen. Dieser Erfolg ließ Dr. Ibsen 1953 die erste ITS in Kopenhagen errichten (Kelly et al. 2014).

Wann ein Patient auf eine ITS eingewiesen wird, ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Eine Befragung österreichischer Ärzte ergab, dass vor allem die Prognose der Erkrankung sowie des akut kritischen Zustandes dies beeinflusst. So würden bei der Diagnose Myokardinfarkt 94% der Ärzte einen Patienten auf die ITS überweisen. Auch der Patientenwunsch ist für die Entscheidung maßgeblich (Escher et al. 2004). Wenn im Falle von betreuten Patienten der Wille der Angehörigen im Vordergrund steht, beeinflusst dies vor allem die Entscheidung von älteren Ärzten und von solchen, die in regionalen Krankenhäusern arbeiten, indem sie sich häufiger nach den Wünschen der Angehörigen, als nach objektiven Kriterien richten (Escher et al. 2009).

Mit Hilfe von Prioritätsmodellen und Scoringssystemen wurden Empfehlungen erstellt, die die Entscheidung zur Behandlung einer Erkrankung auf einer ITS erleichtern und objektivieren sollen. Einige solcher Empfehlungen sind in *Abbildung 7* zusammen gefasst.

Aufnahmekriterien / Triage					
Nach Priorität (1)					
1. Priorität	Instabiler Zustand. Monitoring, eventuell maschinelle Beatmung oder andere Therapien erforderlich, welche auf keiner anderen Station gewährleistet werden können.				
2. Priorität	Monitoring und möglicherweise schnelle Intervention erforderlich.				
3. Priorität	Grunderkrankung mit verringerter Chance zur Genesung. Keine Wiederbelebungsmaßnahmen erwünscht.				
4. Priorität	„Zu gesund“ oder „zu krank“ um von intensivmedizinischer Therapie zu profitieren.				
Nach Diagnose (beispielhaft) (2)					
Kardial	Akuter Myokardinfarkt, anhaltende instabile Angina pectoris, kardiogener Schock, komplexe Arrhythmien, hämodynamische Instabilität				
Pulmonal	Akute respiratorische Insuffizienz mit notwendiger Atemunterstützung, Lungenembolie mit hämodynamischer Instabilität, massive Hämoptysen				
Neurologisch	Schlaganfall mit kognitiver Einschränkung, Koma, Intracranielle Blutung, akute Meningitis, Status epilepticus,				
Medikamentös	Überdosis mit hämodynamischer Instabilität und/ oder eingeschränktem Bewusstsein				
Gastrointestinal	Blutung mit hämodynamischer Instabilität, fulminante Leberinsuffizienz, schwere Pankreatitis, Ösophagusperforation				
Endokrin	Schwere diabetische Ketoazidose, hyperthyreoides Koma, Elektrolytentgleisungen mit hämodynamischer Instabilität oder Muskelschwäche				
Chirurgisch	Postoperativ mit erforderlichem hämodynamischen Monitoring,				
Nach objektiven Parametern z.B. SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment) (3)					
	0	1	2	3	4
PaO ₂ / FiO ₂ (mmHg)	>400	<400	<300	<200	<100
Thrombozyten x10 ³ /μl	>150	<150	<100	<100	<20
Bilirubin mg/dl	<1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	> 12,0
Blutdruck	normwertig	MAP <120mmHg	Dop <5 oder Dob nötig	Dop >5 oder A/NA < 0,1	Dop >15 A/NA > 0,1
Glasgow Coma Scale	15	13 – 14	10 – 12	6 – 9	<6
Kreatinin mg/dl oder Urinausscheidung ml/d	<1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9	>5,0
				<500	<200
Entlassungskriterien (1)					
A) Gebesserte akute Erkrankung ODER keine Besserung zu erwarten					
B) Patient könnte von Verlegung z.B. auf Normalstation profitieren					

Abbildung 7:
Zusammenfassung einiger Aufnahme-, Entlassungs- und Triagekriterien für die ITS.
Dop = Dopamin, Dob = Dobutamin, A/ NA = Adrenalin/ Noradrenalin, Einheiten der Dosierung jeweils in µg/kg/min.

(1 (Capuzzo et al. 2010)
(2 (Guidelines for intensive care unit admission 1999)
(3 (Ferreira et al. 2001)

2.4.1 Kosten

Eine europaweite Zählung ergab, dass Deutschland mit 29 ITS- und IMC-Betten (letzteres: Intermediate Care) pro 100.000 Einwohner die größte Kapazität bei der Versorgung kritisch Kranker hat (Rhodes et al. 2012). Dies bietet einerseits einen Überlebensvorteil für Patienten, denn je mehr Betten zur Behandlung kritischer Erkrankungen bereit stehen, desto niedriger ist die Mortalität (Wunsch et al. 2008). Andererseits verursacht eine ITS durch eben

für sie gerade typische intensive medizinische Behandlungen hohe Kosten. Mit rund 50% haben die Personalkosten daran zwar den größten Anteil, dieser ist jedoch nicht höher als im gesamten Krankenhausbetrieb. Im Anschluss folgt mit 16% medizinischer Bedarf wie Medikamente, Blutprodukte sowie Hilfsmittel und Medizinprodukte. Besonders kostenintensiv sind beatmete Patienten, die mit 1426€ circa 300€ mehr finanziellen Aufwand pro Tag erfordern, als nicht beatmete Patienten (Martin et al. 2008).

2.4.2 Komplikationen und Therapiestrategien

Neben der Therapie der Hauptdiagnose müssen auf einer ITS auch Komplikationen behandelt werden, die primär nicht aus dem ursprünglichen Grund der Aufnahme resultieren, sondern aus allgemeinen Problemen von Intensivpatienten, wie einer notwendigen maschinellen Beatmung, Immobilisation oder der bakteriellen Belastung. Daraus lassen sich Strategien entwickeln, die sich günstig auf die Prognose der Patienten auswirken können.

2.4.2.1 Mobilisation und kognitive Förderung

Durch die Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung ergibt sich für den Patienten oft eine vollständige Immobilisation. Gegen damit einhergehende Komplikationen wie Pneumonien und Atelektasen und zur Verbesserung der Oxygenierung gibt es als passive Mobilisation die Lagerungstherapie. Die auf deutschen ITS am häufigsten angewendeten Lagerungen sind die regelmäßige manuelle Seitlagerung sowie das Liegen auf dem Rücken mit um 35° angehobenem Oberkörper. Kontinuierliche axiale Drehungen und die Bauchlage werden jedoch nur selten angewendet.

Nachteile der Lagerungstherapie sind deren gefürchtete Komplikationen. Nur 9% der Lagerungen verlaufen komplikationsfrei, wohingegen bei 74% hämodynamische Beeinträchtigungen beobachtet werden (Bein et al. 2007). Weiterhin besteht die Möglichkeit den Abfluss des angestauten Bronchialsekrets durch Thoraxkompression zu begünstigen und damit das expiratorische Tidalvolumen und die dynamische Lungencompliance zu steigern (Naue Wda et al. 2014).

Ein weiteres Problem sind mit einer Muskelschwäche verbundene neuromuskuläre Komplikationen wie Critical Illness Myopathie (CIM), Critical Illness Polyneuropathie (CIP) und dem Mischbild Critical Illness Neuromyopathie (CINM). Die Entstehung solcher Muskelschwächen ist noch nicht vollständig geklärt, wird aber vor allem mit Sepsis, SIRS,

Multiorganschäden und Langzeitbeatmung assoziiert. Durch inflammatorische Prozesse bei kritisch kranken Patienten können axonale (CIP) oder muskuläre (CIM) Schädigungen hervorgerufen werden. Auch eine längere Immobilisation oder unbemerkte Unter- oder Mangelernährung kann zur Muskelatrophie (CIM) führen. Langzeitbeatmung führt weiterhin das Risiko von Atrophie und Proteolyse des Zwerchfells mit sich. Ferner stehen Risikofaktoren wie Kortikosteroidgabe, Muskelrelaxanzien, höheres Alter und DM im Verdacht, eine intensivmedizinisch bedingte Muskelschwäche negativ zu beeinflussen. Betroffene Patienten weisen verlängerte Weaning- und Verweilzeiten auf der ITS auf (Ponfick et al. 2014). Aus diesem Grund ist die frühzeitige Prophylaxe beziehungsweise Behandlung erforderlich. Eine Studie mit Patienten mit ARDS (acute respiratory distress syndrome) konnte zeigen, dass mit einem frühen Bewegungskonzept sowohl die Beatmungszeit, als auch die Behandlungsdauer auf ITS und auf der Normalstation gesenkt werden (Morris et al. 2008). Neben einer aktiven Mobilisation kann auch eine elektrische Stimulation der Muskeln angewendet werden. Dies kann dem Prozess der Muskelatrophie in Folge einer Immobilisation entgegen wirken, jedoch beeinflusst es hingegen kaum die Kraftminderung (Dirks et al. 2014).

Auch nach Entlassung von der ITS und aus dem Krankenhaus ist eine Rehabilitation für die Patienten förderlich. Durch ein kognitives, physisches und funktionelles Training kann eine bessere Leistungssteigerung nach Krankenhausbehandlung erreicht werden, als ohne eine solche Rehabilitation (Jackson et al. 2012).

2.4.2.2 Medikamente und Volumentherapie

Auch bei der Gabe von Medikamenten gibt es Richtlinien, die bei vielen der Patienten unabhängig von der Hauptdiagnose angewendet werden können.

Zur Prophylaxe von gastrointestinalen Blutungen durch Stressulcera, welche die Mortalität von ITS-Patienten erheblich steigern können, werden Protonen-Pumpen-Hemmer eingesetzt. Diese sind effektiver als Histamin-Rezeptor-2-Antagonisten (Alhazzani et al. 2013).

Eine Herausforderung bei der Therapie von ITS-Patienten besteht in der Identifikation von Alkoholikern. Sie weisen ein höheres Risiko für Komplikationen wie Infektionen, Sepsis und septischen Schock auf. Symptome eines Entzugs zeigen sich meist in den ersten 24 bis 48h

und können am effektivsten mit einer Kombination aus Benzodiazepinen, α -2-Agonisten und Antipsychotika behandelt werden (Awissi et al. 2013).

Ein wichtiger Aspekt bei der Behandlung von ITS-Patienten ist die Volumentherapie. Großen Raum für Diskussionen bietet der Einsatz von Kolloiden versus Kristalloiden. Trotz Kontroversen über die verschiedenen Indikationen für die Volumenlösungen steht jedoch fest, dass für jede Diagnose eine individuelle Therapie erfolgen sollte (van Haren und Zacharowski 2014). Das meist genutzte Kolloid Hydroxyethylstärke (HES) wurde in der CHEST-Studie (Crystalloid versus Hydroxyethyl Starch Trial) mit dem meist genutzten Kristalloid, der 0,9%igen Kochsalzlösung, hinsichtlich des Outcomes verglichen. Dabei stellte sich heraus, dass HES mit einer nicht signifikant erhöhten Mortalität, verstärktem Auftreten von Nieren- und Leberinsuffizienz, allergischen Hautreaktionen sowie einem erhöhten Verbrauch von Blutprodukten einher ging (Myburgh et al. 2012).

Die Anwendung der verschiedenen Infusionslösungen unterscheidet sich nicht zuletzt durch den Einfluss von Pharmaunternehmen regional sehr stark. So wird in Australien wesentlich mehr Humanalbumin angewendet als in Europa, obwohl eine Studie aus Australien und Neuseeland keinerlei Überlebensvorteil für die Behandlung mit Albumin im Vergleich zu Kochsalzlösung nachweisen konnte. Allerdings wird Albumin kostenlos an australische Krankenhäuser geliefert, während es in Europa relativ teuer ist (van Haren und Zacharowski 2014).

2.4.2.3 Ernährung

Bei ITS-Patienten schränken mitunter Sedierung oder maschinelle Beatmung die selbstständige Ernährung des Patienten ein. Bei Mangelernährung steigt allerdings unter anderem das Risiko für Infektionen, eine Schwäche der Atemmuskulatur und die Mortalität. Zur Unterstützung stehen in diesem Falle die enterale Ernährung, entweder oral oder per Magensonde, oder die parenterale Ernährung intravenös zur Verfügung. Die beiden Formen scheinen sich zwar in ihrem Einfluss auf die Mortalität nicht zu unterscheiden, jedoch verursacht die parenterale Ernährung mehr Infektionen und ist deshalb der enteralen Ernährung unterlegen (Gramlich et al. 2004).

Von der europäischen Gesellschaft für parenterale und enterale Ernährung (ESPEN) wurden Leitlinien zur parenteralen (Singer et al. 2009) und enteralen (Kreymann et al. 2006) Ernährung für Patienten auf ITS entwickelt. Diese empfehlen vorzugsweise eine enterale

Ernährung, sofern keine Kontraindikationen dagegen vorliegen. In diesem Fall wird bereits ab den ersten 24 Stunden zu einer parenteralen Ernährung geraten. Weiterentwicklungen dieser Leitlinien beispielsweise für Patienten mit Leber- (Plauth et al. 2006) oder Nierenversagen (Cano et al. 2006) berücksichtigen individuelle Krankheitsumstände.

2.4.2.4 Tag-Nacht-Rhythmus

Ein weiteres Problem was durch die Behandlung auf einer ITS entsteht, ist die Beeinträchtigung des Tag-Nacht-Rhythmus. Patienten empfinden ihren Schlaf während der Nächte auf der ITS als qualitativ und quantitativ schlechter und beklagen Unterbrechungen. Ursache dafür sind persönliche Umstände wie Schmerz und Unbehaglichkeit, als auch intensivmedizinische Umstände wie Lärm und Licht (Little et al. 2012). Durch einfache Interventionen, welche den Patienten von äußeren Reizen abschirmen, kann dieser Störfaktor allerdings gemindert werden. Das Abdunkeln der Räume, Schlafmasken, Ohrenstöpsel, Flüstersprache, geschlossene Türen oder abgestellte Monitorsignale während der Nacht können den Schlaf verbessern und Unterbrechungen reduzieren. Weiterhin zeigt sich eine Verringerung von deliranten Zuständen, wodurch eine Assoziation von schlechtem Schlaf mit gehäuft auftretendem Delir vermutet wird (Patel et al. 2014). Schon die alleinige Anwendung von Ohrenstöpseln nachts kann das relative Risiko für Verwirrheitszustände bis hin zum Delirium um circa 25% mindern und im Falle des Eintretens auch verzögern (Van Rompaey et al. 2012). Obwohl ein solches Delir zwar das Langzeit-Outcome des Patienten und seine Lebensqualität nicht zu verschlechtern scheint, verlängert es dennoch die Behandlungsnotwendigkeit auf der ITS (Wolters et al. 2014). Weitere Möglichkeiten zur Verbesserung des Schlafes bei ITS-Patienten ist die orale Gabe von Melatonin (Huang et al. 2015) oder die alternativmedizinische Aromatherapie mit entspannungsfördernden Ölen von beispielsweise Lavendel (Cho et al. 2013).

2.4.2.5 Hygiene und nosokomiale Infektionen

Das in Deutschland geführte KISS-Register (Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System) gibt einen Überblick über die aktuelle Lage von nosokomialen Infektionen und die Erreger. Von 2005 bis 2009 wurden mit 586 Stationen speziell Daten für das ITS-KISS gesammelt. Dabei stellte sich heraus, dass etwa 80% der nosokomialen Infektionen auf einer ITS apparateabhängig sind. Am häufigsten treten dabei beatmungsassoziierte Infektionen des Respirationstraktes, blaskatherterbedingte Harnwegsinfektionen und Infektionen der

Blutbahn bei ZVK-Einlage auf. Die dominierenden Erreger sind bei respiratorischen Infekten *Staphylococcus aureus* (20%), bei urethralen Infekten *Escherichia coli* (28%) und *Enterococcus* (27%) und bei Blutinfektionen koagulase-negative Staphylokokken (32%) (Geffers und Gastmeier 2011). Um solche Komplikationen zu verringern, stehen beispielsweise Antiseptika zur Verfügung. Deren lokale Anwendung kann das Risiko von respiratorischen Infekten bei beatmeten Patienten reduzieren (Pileggi et al. 2011).

Ein weiteres Problem stellen multiresistente Erreger dar, deren Häufigkeit ebenfalls in der KISS-Studie erfasst worden ist. In den dabei erfassten Jahren von 2005 bis 2009 ist der multiresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) der am häufigsten bei Intensivpatienten nachgewiesene Keim gewesen, zeigte jedoch über die registrierte Zeitspanne einen Trend zum Rückgang (1,5% in 2005 auf 1,38% in 2009). Der zweithäufigste Keim ESBL (extended spectrum β -lactamase-producing *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae*) zeigte jedoch eine Zunahme von 0,16% auf 0,56%, ebenso wie der dritthäufigste Keim VRE (Vancomycin-resistenter *Enterococcus*) von 0,11% auf 0,2% (Geffers und Gastmeier 2011).

Um die Übertragung der Erreger und damit nosokomiale Infektionen einzugrenzen sind Hygienemaßnahmen erforderlich. Regelmäßige Schulungen zur richtigen Händedesinfektion steigern die Compliance des Personals und senken sowohl die Inzidenz von nosokomialen Infektionen, als auch den Nachweis von multiresistenten Keimen wie MRSA bei Patienten (Chun et al. 2015, Rosenthal et al. 2005). Für Deutschland kann eine Verbesserung bezüglich der Händehygiene festgestellt werden. Es stellt sich ein Trend zur Abnahme von Uhren und Ringen dar, sowie ein steigender Verbrauch an Desinfektionsmitteln. Durch die seit 2008 existierende „Aktion saubere Hände“ wird versucht, die Händedesinfektion als effektivste Form gegen die Verbreitung nosokomialer Infektionen weiter zu verbessern (Heudorf et al. 2012). Auch MRSA-Screenings der neu aufgenommenen Patienten mittels Nasenabstrich und anschließend intravenös verabreichtes Vancomycin an MRSA-positive Patienten (Mehta et al. 2013) oder auch die nasale Anwendung einer Mupirocin-Salbe sowie Ganzkörperwaschungen und Haarwäsche mit Octenidindihydrochlorid (Rohr et al. 2003) können die Prävalenz des multiresistenten Keimes verringern. In Großbritannien ist in den Jahren von 2004 bis 2009 bereits eine signifikante Reduktion von MRSA-Keimen verzeichnet worden. Die lokale Anwendung von Antibiotika und Antiseptika hat dazu anscheinend einen großen Anteil geleistet (Edgeworth 2011).

Eine weniger erfolgreiche Strategie ist die Isolierung von MRSA-positiven Patienten innerhalb der ITS. Bei der Unterbringung infizierter Patienten in Einzelzimmern oder zusammen mit anderen infizierten Patienten konnte keine signifikante Minderung der Übertragungsrate auf nicht infizierte Patienten nachgewiesen werden (Cepeda et al. 2005).

2.4.3 Behandlungszeitraum und Outcome

Zusätzlich zu den bereits genannten Maßnahmen, die die Behandlung auf der ITS verkürzen können, beeinflussen noch andere Faktoren die Länge der Behandlung und das Outcome der Patienten.

Schon bei Aufnahme des Patienten auf die ITS kann seine Überlebenschance mittels des APACHE-II-Scores abgeschätzt werden. Dieser bewertet den akuten Zustand (unter anderem Körpertemperatur, Blutdruck, Leukozytenzahl im Blut), das Alter und gesundheitliche Vorereignisse mittels eines Punktesystems, wobei mehr Punkte ein höheres Mortalitätsrisiko prognostizieren (Naved et al. 2011).

Weiterhin gibt es Faktoren, die vom Patienten und seiner Diagnose unabhängig sind. Eine Studie über nordamerikanische und westeuropäische Krankenhäuser fand heraus, dass die Mortalität auf einer ITS sinkt, je mehr ITS-Betten pro Einwohner in einem Land zur Verfügung stehen (Wunsch et al. 2008). Auch der Personalspiegel spielt eine Rolle. Je weniger Patienten eine Krankenschwester zu betreuen hat, desto besser sind dessen Überlebenschancen (Sakr et al. 2015). Eine besonders hohe Auslastung einer ITS steigert allerdings die Mortalität sowie die Wiederaufnahme nach Entlassung von der ITS (Chrusch et al. 2009). Im Falle einer notwendigen Wiederaufnahme auf die ITS verlängert sich jedoch auch der gesamte Krankenhausaufenthalt und die Mortalität steigt signifikant an (Rosenberg et al. 2001).

Für Hochrisikopatienten stellte sich der Einsatz eines Palliativteams bereits auf der ITS als Vorteil heraus. Durch den Einbezug von Palliativmedizinern und Angehörigen kann zwar die Mortalität nicht beeinflusst werden, die Behandlungsdauer auf der ITS lässt sich dadurch jedoch reduzieren (Norton et al. 2007).

2.4.4 Lebensqualität nach intensivmedizinischer Therapie

Die Lebensqualität ist ein Maß, welches unter multifaktoriellm Einfluss steht. Zum einen spielen sozioökonomische Komponenten wie materielle (finanzielle Sicherheit) und immaterielle (Familie, soziale Kontakte, Bildung) Größen eine wichtige Rolle. Zum anderen steht die Lebensqualität natürlich auch unter dem Einfluss von Gesundheit und Krankheit

und wird dann als Health related Quality of Life (HrQoL) bezeichnet. Sie lässt sich anhand verschiedener Fragebögen bewerten, wie beispielsweise dem EQ-5D-5L (Herdman et al. 2011).

Generell haben kritische Erkrankungen einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität. Dabei spielt unter anderem die Art der Erkrankung eine Rolle. In einer großen Metaanalyse von insgesamt 53 Studien wurden intensivmedizinisch behandelte Patienten mit einer gleichaltrigen Kontrollgruppe verglichen und festgestellt, dass die größte Beeinträchtigung der Lebensqualität von ARDS, Sepsis, Trauma und besonders langen mechanischen Beatmungszeiten ausgeht (Oeyen et al. 2010). Bei Klimašauskas et al. wurde mittels des Fragebogens SF-36 die Lebensqualität vor und nach verlängertem Aufenthalt von über 7 Tagen auf der Intensivstation verglichen. Dabei wurde eine besondere Beeinträchtigung bei der körperlichen Rollenfunktion und Funktionsfähigkeit registriert. Die Differenzierung zwischen keiner beziehungsweise einer und mehreren Organdysfunktionen während der kritischen Erkrankung bringt tendenziell eine weitere Verschlechterung der Lebensqualität mit sich, wenn mehrere Organdysfunktionen vorliegen (Klimasauskas et al. 2011). In einer Studie von Eddleston et al. wurde neben dem SF-36 auch ein psychischer Status erhoben, um den emotionalen Einfluss einer intensivmedizinischen Behandlung zu evaluieren. Dabei fand man heraus, dass nach intensivmedizinischer Behandlung immerhin 12% der Patienten an Angst- und 10% an Depressionszuständen litten, ohne dass vorher psychiatrische Erkrankungen vorgelegen hatten (Eddleston et al. 2000).

2.5 Besonderheiten des Diabetikers auf der Intensivstation

Für Diabetiker, welche intensivmedizinisch behandelt werden müssen, ergeben sich einige Besonderheiten. Trotz dieser chronischen Erkrankung resultiert daraus keine erhöhte Mortalität für Diabetiker, sondern eine Tendenz zum Überlebensvorteil (Graham et al. 2010). Eine Ausnahme davon besteht bei Patienten mit Myokardinfarkt, die im Langzeitverlauf eine signifikant erhöhte Mortalität gegenüber Nicht-Diabetikern aufweisen (Norhammar et al. 2007).

Ein Risikofaktor für Diabetiker kritisch zu erkranken ist die Komorbidität Depression. Dadurch weisen Diabetiker eine schlechtere glykämische Kontrolle auf, einen höheren BMI und häufiger diabetische Komplikationen. Gründe dafür sind unter anderem Nachlässigkeiten in

der Diätführung und der Medikamenteneinnahme sowie aber auch eine vermehrte Sekretion von Stresshormonen und inflammatorischen Molekülen (Davydow et al. 2011).

2.5.1 Blutzuckerkontrolle

Bei einer kritischen Erkrankung besteht für den Körper ein besonderes Risiko für Hyperglykämien. Durch den Einfluss von Hormonen wie Kortison und Katecholaminen sowie inflammatorischen Moleküle wie Zytokinen synthetisiert die Leber vermehrt Glukose und gibt diese ins Blut ab. Eine solche Stresshyperglykämie steigert die Mortalität von kritisch kranken Patienten, jedoch nur derer ohne vorbestehenden DM (Dungan et al. 2009). Die Stresshyperglykämie kann allerdings ein Hinweis für einen noch nicht diagnostizierten DM sein. Bei Hoang et. al wurden unter den von einer Stress-Hyperglykämie Betroffenen 71% Diabetiker und Prädiabetiker ermittelt (Hoang et al. 2014).

Die Hypoglykämie stellt hingegen für beide Patientengruppen sowohl mit also auch ohne DM ein Mortalitätsrisiko dar (Krinsley et al. 2013).

Eine weitere Besonderheit bei Diabetikern sind Glukoseschwankungen während der Behandlung auf der ITS. Obwohl Diabetiker wesentlich mehr Schwankungen der Blutglukosewerte aufweisen, sind diese nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Bei Nicht-Diabetikern hingegen stellen Schwankungen einen Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität dar (Krinsley 2009). Selbst bei Patienten, bei denen vor Aufnahme auf die ITS der DM nicht bekannt war, aber dennoch anhand des HbA1C-Levels rückwirkend diagnostiziert wurde, stellt sich ein niedrigeres Mortalitätsrisiko in Bezug auf Glukoseschwankungen insbesondere Hyperglykämien dar (Hoang et al. 2014).

Somit stellt die Kontrolle der Blutglukosewerte auf der ITS eine Therapiestrategie dar, die besonders individuell auf jeden einzelnen Patienten angepasst werden muss.

In verschiedenen Studien sind konventionelle, intermediäre und intensivierte Insulintherapie miteinander verglichen worden (Zielbereiche *Tabelle 2*). Dabei zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil bei der intensivierten Insulintherapie gegenüber der konventionellen. Bei Vergleichen zwischen der intermediären und der intensivierten Insulintherapie wurde kein signifikanter Überlebensvorteil der intensivierten Insulintherapie festgestellt. Bei der großen Studie NICE-SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation- Survival Using Glucose Algorithm Regulation) wurde allerdings ein Trend zum Überlebensvorteil nach 90 Tagen bei intermediärer versus intensivierter Insulintherapie erfasst. Letztere führte außerdem zu

einem signifikant erhöhten Hypoglykämierisiko. In den Leitlinien zur Insulintherapie im Krankenhaus wurde daher von der *American Diabetes Association* die intravenöse Insulintherapie bei kritisch kranken Patienten mit intermediären Zielwerten empfohlen (Ellahham 2010).

Therapieform	Zielbereich der Blutglukosewerte
Konventionelle Insulintherapie Intermediäre Insulintherapie Intensivierte Insulintherapie (Hypoglykämie)	Insulinbolus bei Glucose >13,9 mmol/l bis 10 - 11,1 mmol/l erreicht 7,8 bis 10 mmol/l bis 7,8 mmol/l <2,2 mmol/l)
Tabelle 2: Zielwerte bei Insulintherapie auf der ITS. Nach (Ellahham 2010).	

In einer Studie von Krinsley et al. wurde die Insulintherapie bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern untersucht. Dort wurde der Zielbereich der intensivierten Glukosetherapie noch einmal unterteilt in einen niedrigeren (4,4 bis 6,1 mmol/l) und einen höheren (6,1 bis 7,8 mmol/l) Bereich. Für Nicht-Diabetiker ergab sich dabei kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Bereichen. Jedoch wiesen Diabetiker eine erhöhte Mortalität im niedrigeren Zielbereich auf, weshalb bei diesen Patienten Glukosewerte von 6,1 bis 10 mmol/l angestrebt werden sollten (Krinsley et al. 2013).

2.5.2 Ernährung

Bezüglich der Ernährungsform ist auch bei Diabetikern die enterale Ernährung einer parenteralen vorzuziehen, da letztere mit mehr Hyperglykämien und einem höheren Insulinverbrauch assoziiert ist. Neben der herkömmlichen auch bei Nicht-Diabetikern angewendeten Zusammensetzung der Nahrung ist für Diabetiker auch eine fettreichere Diät möglich, da Kohlenhydrate das kardiovaskuläre Risiko besonders negativ beeinflussen. Sowie bei Nicht-Diabetikern als auch bei Diabetikern spielt für den Proteinanteil der Zusatz von Glutamin eine Rolle, da es den Glukosemetabolismus verbessert und das Infektionsrisiko mindert (Vaquerizo Alonso et al. 2011).

2.5.3 Weitere Besonderheiten

Durch diabetische Komplikationen ergeben sich Besonderheiten, die es zu berücksichtigen gilt, auch wenn der Patient noch keine Symptome zeigt.

So ist beispielsweise auf eine angemessene Dosierung von Medikamenten zu achten, die vorwiegend über die Niere metabolisiert werden, da durch eine diabetische Nephropathie die Filtrationsfähigkeit der Niere eingeschränkt sein könnte.

Als vorteilhaft für die Therapie auf der ITS stellte sich die medikamentöse Behandlung des DM im Alltag heraus. Durch die Therapie mit Metformin haben intensivmedizinisch behandelte Diabetiker eine niedrigere Langzeitmortalität als jene, die kein Metformin einnehmen (Christiansen et al. 2013). Auch bei medikamentöser Therapie von mit DM assoziierten Diagnosen des MS wie mit β -Blockern (Christensen et al. 2011) und Statinen (Christensen et al. 2010) zeigt sich dieser Effekt.

Ein weiteres Problem stellt die Wundheilung bei Diabetikern dar, welche sich durch beispielsweise Neuropathie, insuffiziente Perfusion und verminderte Angiogenese verzögert. Dadurch heilen die Wunden nicht nur langsamer zu, sondern bieten damit auch länger einen Nährboden für Bakterien. Weiterhin bedingt der diabetische Stoffwechselzustand eine schlechtere immunologische Abwehr durch beispielsweise mangelhafte T-Zell-Abwehr und schlechtere leukozytäre Chemotaxis. Dies begünstigt eine bakterielle Besiedelung und die Entstehung von Wundinfektionen bei Diabetikern (Guo und Dipietro 2010). Auch bei Patienten in der Traumatologie wurde eine gehäufte infektiöse Genese von Komplikationen im Vergleich zu Nicht-Diabetikern beobachtet (Kao et al. 2006). Dies gilt auch bei Patienten mit Verbrennungen, von denen Diabetiker ein höheres Risiko für beispielsweise Haut-, Wund- und Knocheninfektionen haben, als Nicht-Diabetiker. Dies bringt jedoch keine Unterschiede der Mortalitätsraten der beiden Gruppen mit sich (McCampbell et al. 2002). Auch für das Infektionsrisiko welches unabhängig von der Wundheilung ist, zeigt sich ein solcher Trend. So erkrankten Diabetiker häufiger an Harnwegsinfektionen als Nicht-Diabetiker (Hirji et al. 2012). Für Pneumonien, insbesondere im Krankenhaus durch maschinelle Beatmung erworbene, scheint das aber nicht zu gelten, da hierfür Diabetiker ein ähnlich hohes Risiko aufweisen wie Nicht-Diabetiker (Vardakas et al. 2007).

Das oben besprochene Thema der Muskelschwäche soll hier noch einmal aufgegriffen werden. Wie bei Ponfick et al. beschrieben, scheint der DM dafür ein Risikofaktor zu sein (Ponfick et al. 2014), was möglicherweise mit einer bereits vorhandenen diabetischen

Neuropathie zusammen hängt. Daher könnten vermehrt Probleme beim Weaning durch Schwäche der inspiratorischen Muskeln, eine erschwerte Mobilisation oder eine schubartige Verschlechterung der diabetischen Polyneuropathie entstehen.

Das durch Immobilisation der Patienten auf einer ITS entstehende Thromboserisiko wird durch einen DM noch weiter gesteigert. Die Rheologie des Blutes ist beim DM verändert, da Diabetiker ein größeres Blutplättchenvolumen aufweisen. Da dies auch ein Marker für deren Aktivität ist, lässt sich für den DM auch eine gesteigerte Plättchenaktivität ableiten (Demirtunc et al. 2009). Ferner führen unter anderem endotheliale Dysfunktion und gegen Fibrinolyse resistenter Gerinnsel zu einer erhöhten Thrombogenität (Grant 2007). Das Ergebnis dieser Veränderungen ergibt, dass Diabetiker ein höheres Risiko für die Entwicklung thromboembolischer Ereignisse wie einer tiefen Beinvenenthrombose und einer Lungenembolie haben (Chung et al. 2015). Diese Gefahr sollte bei Immobilisation auf ITS berücksichtigt werden.

3. Ziele und Fragestellungen

Eine Fülle von Studien hat sich zwar mit den Mortalitätsraten auf Intensivstationen befasst, jedoch wurden bis jetzt nur wenige Vergleiche zwischen Intensivpatienten mit und solchen ohne Diabetes angestellt. Daraus ergab sich für uns bereits die erste Frage:

- Ist die Mortalität bei kritisch kranken Patienten mit DM höher als bei denen ohne Diabetes mellitus?

Weiterhin ist auch über die Lebensqualität von Diabetikern bereits viel bekannt, jedoch kaum im Zusammenhang mit der intensivmedizinischen Behandlung. Daher war unsere zweite Fragestellung:

- Haben kritisch kranke Diabetiker nach Entlassung von der Intensivstation eine schlechtere Lebensqualität als die Patienten ohne DM?

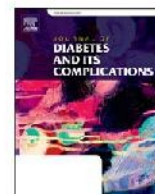
Zu den diabetischen Komplikationen als negativer Einfluss auf die Lebensqualität gibt es wiederum viele Belege. Diese beziehen allerdings nicht den Einfluss einer notwendigen Intensivbehandlung mit ein. Somit ergab sich unsere dritte Fragestellung:

- Haben Diabetiker mit Komplikationen nach Aufenthalt auf einer Intensivstation eine signifikant schlechtere Lebensqualität als Diabetiker ohne Komplikationen?

Das Ziel unserer Arbeit war es somit, den Einfluss von Diabetes mellitus sowie seiner Komplikationen auf den ohnehin schon kritischen Gesundheitszustand von Intensivpatienten zu eruieren.

4. Publierte Originalarbeit

Bannier, K., et al., Impact of diabetes mellitus and its complications: survival and quality-of-life in critically ill patients, Journal of Diabetes and Its Complications (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.08.010>



Impact of diabetes mellitus and its complications: survival and quality-of-life in critically ill patients



Katharina Bannier^a, Michael Lichtenauer^b, Marcus Franz^a, Michael Fritzenwanger^a, Bjoern Kabisch^a, Hans-Reiner Figulla^a, Ruediger Pfeifer^a, Christian Jung^{a,*}

^a Friedrich-Schiller-University, Clinic of Internal Medicine I, Jena, Germany

^b University Clinic of Internal Medicine II, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 January 2015

Received in revised form 12 August 2015

Accepted 13 August 2015

Available online 15 August 2015

Keywords:

Critically ill

Intensive care

Diabetes mellitus

Follow-up

Quality of life

ABSTRACT

Purpose: Diabetes mellitus represents an increasing problem for patients and health care systems worldwide. We sought to investigate the effect of diabetes and its associated comorbidities on long-term survival and quality of life following an admission to a medical intensive care unit (ICU).

Methods: A total of 6662 consecutive patients admitted to ICU between 2004 and 2009 were included (patients with diabetes $n = 796$, non-diabetic patients $n = 5866$). The primary endpoint of the study was death of any cause. Data on mortality was collected upon review of medical records or phone interviews. Moreover, a questionnaire was sent to 500 randomly selected patients addressing Health related Quality of Life (HrQoL) after ICU treatment.

Results: Overall mortality did not differ significantly between diabetic and non-diabetic patients after ICU treatment (mean follow-up time: 490 days). For a subgroup of patients already exhibiting comorbidities associated with diabetes, the mortality rate was significantly higher ($p = 0.022$). Regarding quality of life, no differences were found between groups.

Conclusions: Diabetes was not associated with increased mortality or reduced quality of life in a general population of medical ICU patients. However, once comorbidities associated with diabetes occurred, the survival rate of patients with comorbidities associated with hyperglycemia was significantly reduced.

© 2015 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

The incidence of Diabetes mellitus (DM) worldwide was about 6.4% (285 million people) in 2010 and it is supposed that it will increase to 7.7% in 2030 (Shaw, Sicree, & Zimmet, 2010). Because of this projected rise, it would be of interest to evaluate the impact of diabetes on survival and Health related Quality of Life (HrQoL).

Diabetes is associated with a number of challenges. The disease has a great influence on the patient's daily life, their relatives, nurses and physicians. Moreover, the treatment of a diabetic patient is much more expensive than a non-diabetic patient (Kolu, Raitanen, Rissanen, & Luoto, 2012). The costs of treatment of diabetes and its complications continued to rise over the last years (Lesniowska, Schubert, Wojna, Skrzekowska-Baran, & Fedyna, 2014). Furthermore, comorbidities like hypertension, depression, peripheral artery occlusive disease, retinopathy, polyneuropathy and chronic heart and

kidney disease occur more frequently in patients with diabetes (Barnett et al., 2012; Druss et al., 2001; Jung et al., 2009; Schneider, O'Donnell, & Dean, 2009). Recent results showed that the prevalence of comorbidities in diabetic patients is remarkably high. Magnan et al. reported a comorbidity rate of up to 92% in a collective of 23,340 diabetic patients (Magnan et al., 2015).

The treatment of these comorbidities is essential for the patients' HrQoL. Studies have shown that HrQoL of patients with diabetes is not automatically worse than that of non-diabetic patients: the control of risk factors, especially vascular diseases, influences the HrQoL score (Fujita et al., 2012; Morgan et al., 2006; Oliva, Fernandez-Bolanos, & Hidalgo, 2012). In addition to the previously named problems, therapy and outcome of diabetic patients treated at an intensive care unit (ICU) is a further major challenge. Ways to measure the outcome are first, mortality and second, HrQoL. Although in a general population overall mortality of diabetic patients at an ICU seems to be similar to patients without diabetes (Vincent, Preiser, Sprung, Moreno, & Sakr, 2010), some studies showed it is higher when associated with other diagnoses like myocardial infarction (Norhammar, Lindback, Ryden, Wallentin, & Stenestrand, 2007). Contrary to mortality, the HrQoL of diabetic patients after admission from ICU is not so well documented and discussed in the literature. Most studies evaluating the

Conflict of interests: None.

* Corresponding author at: Clinic of Internal Medicine I, Friedrich-Schiller-University, Erlanger Allee 101, D – 07747 Jena, Germany. Tel.: +49 3641 9324559; fax: +49 3641 9324102.

E-mail address: christian.jung@med.uni-jena.de (C. Jung).

survival of general ICU patients have not yet put a special emphasis on diabetes. Even though HrQoL after hospitalization at the ICU seems to re-improve over time, it remains lower in comparison to a control group of subjects who were not treated at an ICU (Oeyen, Vandijck, Benoit, Annemans, & Decruyenaere, 2010). Even after discharge from ICU, HrQoL remains worse than before hospital admission, however, with time it begins to re-improve again (Fildissis et al., 2007). In contrast to HrQoL, anxiety and depression caused by staying at an ICU does not improve and a minority of patients still experiences a psychological impairment (Eddleston, White, & Guthrie, 2000; Larsson, Wallin, Rubertsson, & Kristofferzon, 2014).

The aim of the current study was to investigate the influence of diabetes mellitus and associated comorbidities on long-term survival and HrQoL following an admission to a large medical ICU.

2. Methods

2.1. Study subjects

6662 consecutive patients admitted to our tertiary medical university hospital Intensive Care Unit between January 2004 and December 2009 were included in this registry. The study sample was divided into two subgroups: diabetic ($n = 796$) and non-diabetic ($n = 5866$) subjects. Patients were assigned to the diabetic group either if patients were currently taking anti-diabetic medication (oral anti-diabetic drugs or insulin) or the diagnosis was documented in the patient's records (i.e. dietary treatment of diabetes). Furthermore, patients were sub-classified according existing comorbidities associated with diabetes mellitus according to our hospital records using the classifications made according to ICD-10 codes. Hypertension (I10), diabetic retinopathy (E11.3), neuropathy (E11.4), peripheral artery disease (I73.9), coronary artery disease (I25.1), diabetic nephropathy (E11.2), Stroke (I63) and diabetic foot syndrome (E11.62) were graded as comorbidities associated with associated with diabetes.

Follow-up of patients was performed retrospectively between May 2013 and November 2013. The primary endpoint of the study was all cause mortality. Mean follow-up time was 490 days. Data on mortality was collected upon review of medical records or phone interviews. Letters of contact, which included information about the study, an invitation to participate, informed consent, questions about mortality and HrQoL were sent to 500 randomly selected patients in May 2013 (between 4 and 9 years after patients were discharged from our ICU). The study was approved by the local ethics committee of the Medical Faculty of the Friedrich Schiller University of Jena.

To measure the HrQoL, we used the EQ-5D-5L questionnaire form. It is a viable instrument in many different medical areas because it contains questions about a patients' perceived physical and mental health, mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, anxiety/depression and a visual analogue scale from 0 to 100 to rate the general health. Every item has five levels from the best ($=1$) to the worst ($=5$) state. An important advantage of EQ-5D-5L is its easy manageability and comprehensibility for patients, especially those who are handicapped. On the other hand, the main drawback is its superficiality by which all etiologies of current health are measured and not only those that we wanted to evaluate. Moreover, due to the concept of our study, EQ-5D-5L cannot be used to differentiate between health outcomes in different groups. Nevertheless, EQ-5D-5L was used because of its effectiveness concerning the rating on HrQoL (Fujita et al., 2012; Janssen et al., 2013).

2.2. Statistical analysis

Continuous variables are expressed as mean \pm standard deviation for normally distributed data. Differences between independent groups were calculated using Student's t-test. Non-normally distributed continuous variables are expressed as medians (interquartile range) and compared with Mann-Whitney-U test. Categorical data are expressed as numbers (percentage) and chi-square test was applied to calculate differences between groups. Survival rates were estimated using the Kaplan–Meier method, and log-rank test was applied to test for statistical significance. All statistical analyses were performed using SPSS version 21.0 (IBM, USA).

3. Results

3.1. Study population

Baseline characteristics of the study population are presented in Tables 1 and 2. Table 1 summarizes characteristics of patients with ($n = 796$) or without diabetes ($n = 5866$) who were admitted to the ICU of our hospital. Diabetic patients presented with higher age, body weight ($p < 0.001$) and BMI ($p < 0.001$). Reasons for ICU admission differed between groups for gastrointestinal bleeding, decompensated heart failure and acute myocardial infarction. Bleeding disorders showed a higher predominance in non-diabetic patients whereas diabetic patients showed higher rates of heart failure and myocardial infarction. Moreover, patients suffering from diabetes showed a lower hemoglobin concentration compared to non-diabetic controls ($p < 0.001$).

Table 1
Patient characteristics of the patient population.

	All ($n = 6662$)	No diabetes ($n = 5866$)	Diabetes ($n = 796$)	Comparison diabetes versus no diabetes
Age (years)	64.2 \pm 15.5	63.4 \pm 15.9	70.4 \pm 10.4	$P < 0.001$
Sex, male (%)	60.9	61.0	60.5	n.s.
Weight (kg)	79.1 \pm 17.8	78.3 \pm 17.5	83.8 \pm 19.0	$P < 0.001$
BMI (kg/m ²)	27.2 \pm 5.3	27.0 \pm 5.2	29.0 \pm 5.9	$P < 0.001$
Reason for ICU admission n (%)				
Gastrointestinal bleeding	279 (4.2)	258 (4.4)	21 (2.6)	$P = 0.025$
Heart rhythm disorders	374 (5.6)	326 (5.6)	48 (6.0)	n.s.
Decompensated heart failure	470 (7.0)	390 (6.7)	80 (10.0)	$P = 0.001$
Pulmonary embolism	136 (2.0)	128 (2.1)	8 (1.0)	$P = 0.03$
Acute myocardial infarction	1886 (28.3)	1631 (27.8)	255 (32.0)	$P < 0.001$
Pneumonia	207 (3.1)	190 (3.2)	17 (2.1)	n.s.
Sepsis	461 (6.9)	406 (6.9)	55 (6.9)	n.s.
Cardiopulmonary resuscitation	339 (5.1)	297 (5.1)	42 (5.2)	n.s.
Clinical characteristics at admission				
Hemoglobin (mmol/l)	7.1 \pm 1.3	7.1 \pm 1.2	6.9 \pm 1.2	$P < 0.001$
WBC ($\times 10^6/\mu\text{l}$)	11.3 \pm 9.7	11.3 \pm 9.2	11.4 \pm 12.1	n.s.
Serum lactate	1.9 \pm 2.6	1.8 \pm 2.2	1.9 \pm 4.1	n.s.
Heart rate (bpm)	84 \pm 18	84 \pm 18	84 \pm 20	n.s.

Table 2

Differences in characteristics of diabetic patients with or without associated comorbidities.

	Diabetes without comorbidities (n = 435)	Diabetes with comorbidities (n = 361)	Comparison
Age (years)	70.4 ± 15.9	70.4 ± 10.4	n.s.
Sex, male (%)	58.8	62.5	n.s.
Weight (kg)	82.1 ± 17.9	85.9 ± 19.9	P = 0.01
BMI (kg/m ²)	28.2 ± 5.8	29.7 ± 5.9	n.s.
Reason for ICU admission n (%)			
Gastrointestinal bleeding	14 (3.2)	7 (1.9)	n.s.
Heart rhythm disorders	30 (6.9)	18 (4.9)	n.s.
Decompensated heart failure	41 (9.4)	28 (7.7)	n.s.
Pulmonary embolism	3 (0.6)	5 (1.3)	n.s.
Acute myocardial infarction	160 (36.8)	95 (26.3)	P = 0.023
Pneumonia	5 (1.1)	12 (3.3)	P = 0.039
Sepsis	23 (5.2)	32 (8.8)	n.s.
Cardiopulmonary resuscitation	23 (5.2)	19 (5.2)	n.s.
Clinical characteristics at admission			
Hemoglobin (mmol/l)	7.1 ± 1.2	6.7 ± 1.1	P < 0.001
WBC (×10 ⁶ /μl)	11.7 ± 15.8	11.1 ± 5.7	n.s.
Serum lactate	2.0 ± 5.1	1.9 ± 2.6	n.s.
Heart rate (bpm)	83 ± 17	86 ± 17	n.s.

For the subgroup analysis depicted in Table 2, patient characteristics of diabetic patients without or with diabetes-associated comorbidities only showed differences in weight. When analyzing the reasons for ICU admission, fewer patients with diabetic comorbidities were admitted to ICU because of myocardial infarction, though pneumonia was more common in this patient group. Lower hemoglobin concentrations were also found in the subgroup of patients with diabetic comorbidities.

3.2. Survival data

Of a total of 6662 patients, 796 were diabetic. Survival in diabetic patients did not differ significantly when using Kaplan–Meier analysis with log-rank statistics (Fig. 1). For the subgroup of patients already exhibiting comorbidities associated with diabetes, the survival rate was

significantly lower during overall follow up (Fig. 2, $p = 0.022$). After 12 months of follow-up, the survival rate was 64.9% for diabetic patients without comorbidities (150 out of 231). For diabetic patients already exhibiting comorbidities of the disease, the survival rate was 51.0% (98 out of 192, $p = 0.004$). After 5 years of follow-up, the survival rate of diabetic patients without comorbidities was 41.1% for (63 out of 154), for diabetic patients already presenting with comorbidities a survival rate of 13.6% (16 out of 118, $p < 0.001$) was observed.

3.3. Quality of life

Results for quality of life are presented in Table 3. No difference was detectable when comparing patients with and without diabetes. Within the cohort of patients with diabetes, there was no difference between patients with comorbidities compared to those without comorbidities.

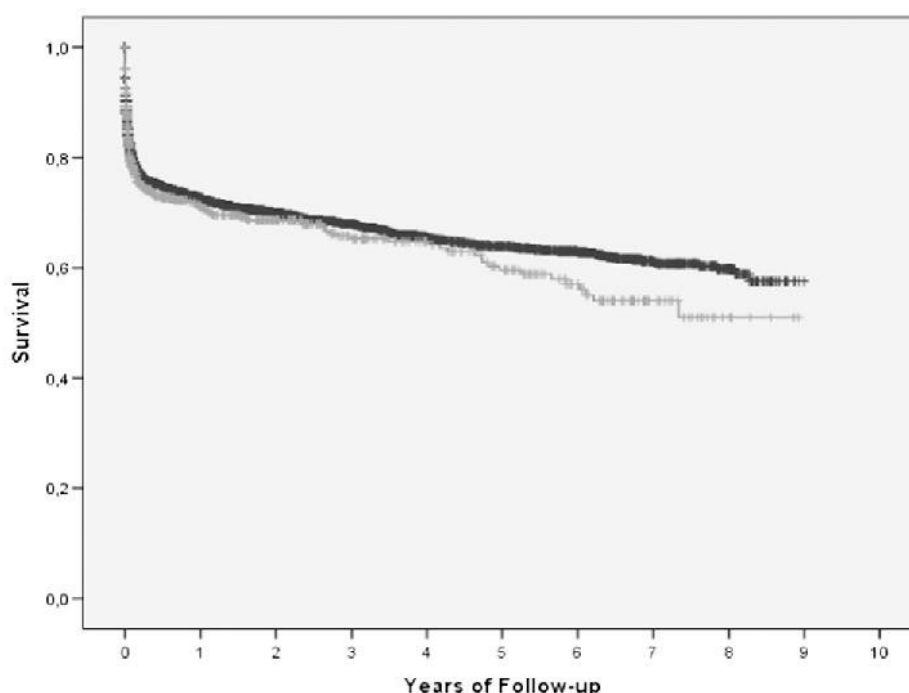


Fig. 1. Kaplan–Meier curve showing the survival rate of patients with (gray curve) or without (black curve) diabetes after ICU admission (log-rank test, $n = 6662$, $p = ns$).

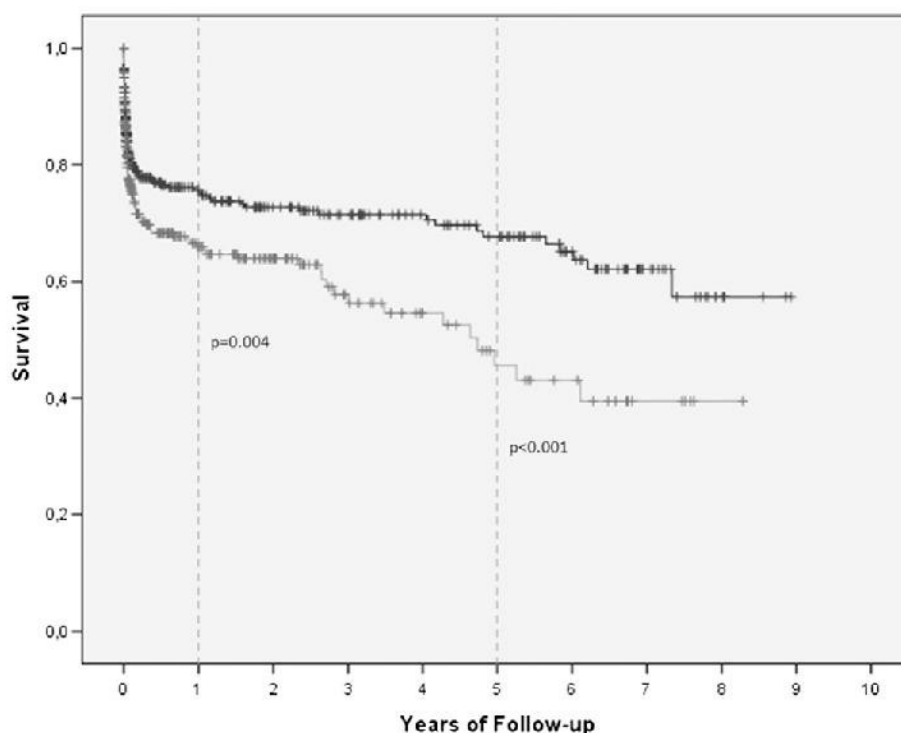


Fig. 2. Survival rate of diabetic patients with (gray curve) or without (black curve) comorbidities associated with diabetes (log-rank, $n = 796$, $p = 0.022$).

4. Discussion

Diabetes is currently considered to be the seventh leading cause of death worldwide. The total number of patients suffering from diabetes is projected to rise from 171 million in the year 2000 to 366 million in 2030 (Wild, Roglic, Green, Sicree, & King, 2004). Moreover, diabetes is the number one cause for renal failure, retinopathy and non-traumatic lower limb amputation. Previous studies have shown that patients with diabetes have a reduced life expectancy compared to non-diabetic patients. The estimated risk of death was considered to be about twice as high than that of people of a similar age without the disease (Franco, Steyerberg, Hu, Mackenbach, & Nusselder, 2007).

In this study, we sought to evaluate the effect diabetes has on survival and quality of life in patients who were admitted to the ICU of our hospital from 2004 to 2009.

First, we sought to analyze the impact diabetes had on the survival of critically ill patients. Our data are in accordance with the study by Vincent *et al.* (Vincent *et al.*, 2010) showing that in a collective of 3147 diabetic patients who underwent ICU treatment, the mortality rate was not higher even though these patients were more severely ill and more likely to have renal failure. Our analysis of a total of 6662

patients, of which 796 were suffering from diabetes, also evidenced only a marginally increased mortality rate for patients with diabetes compared to controls without reaching statistical significance. However, when comparing a subgroup of patients already suffering from comorbidities associated with diabetes and thusly resembling a collective of patients who undeniably has to be considered more severely ill, a significantly worsened survival rate was found.

These results indicate that diabetes, as long as patients remain free of complications prior to ICU admission, does not affect the effectivity of intensive care treatment or lower survival rate. In the later stages of the disease with its negative effects on organ function, the survival rate of patients admitted to ICU was considerably narrowed. Previous studies have shown that the risk of developing complications during an ICU stay is higher in diabetic patients (Laupland *et al.*, 2004; Michalia *et al.*, 2009; Slynkova, Mannino, Martin, Morehead, & Doherty, 2006). It was speculated that this might be due to a reduced immune cell function caused by hyperglycemia (Alexiewicz, Kumar, Smogorzewski, Klin, & Massry, 1995; Marhoffer, Stein, Maeser, & Federlin, 1992). Our data also showed that in patients suffering from diabetes with comorbidities, pneumonia as the main cause for admission occurred more frequently ($p = 0.023$). Sepsis also occurred

Table 3

Analysis of the Health related Quality of Life questionnaire after ICU treatment. No significant differences were found between groups (patients with or without diabetes, diabetes with or without comorbidities).

	All	No diabetes	Diabetes	Diabetes without comorbidities	Diabetes with comorbidities	Comparison
Valid questionnaires	161	131	30	16	14	n.s.
Mobility	2.17 ± 1.10	2.16 ± 1.13	2.20 ± 1.00	2.13 ± 1.03	2.29 ± 0.99	n.s.
Self-care	1.58 ± 1.04	1.50 ± 1.00	1.80 ± 1.19	1.88 ± 1.36	1.71 ± 0.99	n.s.
Usual activities	2.12 ± 1.16	2.09 ± 1.14	2.27 ± 1.23	2.25 ± 1.34	2.29 ± 1.14	n.s.
Pain and discomfort	2.34 ± 1.02	2.31 ± 1.02	2.43 ± 1.04	2.19 ± 0.91	2.71 ± 1.14	n.s.
Anxiety and depression	1.71 ± 1.00	1.71 ± 0.99	1.73 ± 1.11	1.88 ± 1.20	1.57 ± 1.02	n.s.
Total points	9.92 ± 4.44	9.81 ± 4.42	10.4 ± 4.58	10.31 ± 5.23	10.5 ± 3.9	n.s.
General health (%)	62.78 ± 21.47	63.07 ± 22.12	61.5 ± 18.62	62.81 ± 22.13	60.00 ± 14.28	n.s.

Abbreviations: kg: kilogram, BMI: body mass index, mmol/l: millimolar concentration per liter, bpm: beats per minute.

- Janssen, M. F., Pickard, A. S., Golicki, D., Gudek, C., Niewada, M., Scalone, L., et al. (2013). Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L across eight patient groups: A multi-country study. *Quality of Life Research*, 22(7), 1717–1727. <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-012-0322-4>.
- Jung, C., Fischer, N., Fritzenwanger, M., Pernow, J., Brehm, B. R., & Figulla, H. R. (2009). Association of waist circumference, traditional cardiovascular risk factors, and stromal-derived factor-1 in adolescents. *Pediatric Diabetes*, 10(5), 329–335. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5448.2008.00486.x>.
- Jung, C., Rafnsson, A., Shemyakin, A., Bohm, F., & Pernow, J. (2010). Different subpopulations of endothelial progenitor cells and circulating apoptotic progenitor cells in patients with vascular disease and diabetes. *International Journal of Cardiology*, 143(3), 368–372. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.03.075>.
- Kolu, P., Raitanen, J., Rissanen, P., & Luoto, R. (2012). Health care costs associated with gestational diabetes mellitus among high-risk women – results from a randomised trial. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 12, 71. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2393-12-71>.
- Larsson, I. M., Wallin, E., Rubertsson, S., & Kristofferzon, M. L. (2014). Health-related quality of life improves during the first six months after cardiac arrest and hypothermia treatment. *Resuscitation*, 85(2), 215–220. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.09.017>.
- Laupland, K. B., Gregson, D. B., Zygun, D. A., Doig, C. J., Mortis, G., & Church, D. L. (2004). Severe bloodstream infections: A population-based assessment. *Critical Care Medicine*, 32(4), 992–997.
- Lesniowska, J., Schubert, A., Wojna, M., Skrzekowska-Baran, I., & Fedyna, M. (2014). Costs of diabetes and its complications in Poland. *The European Journal of Health Economics*, 15(6), 653–660. <http://dx.doi.org/10.1007/s10198-013-0513-0>.
- Magnan, E. M., Palta, M., Johnson, H. M., Bartels, C. M., Schumacher, J. R., & Smith, M. A. (2015). The impact of a patient's concordant and discordant chronic conditions on diabetes care quality measures. *Journal of Diabetes and its Complications*, 29(2), 288–294. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.10.003>.
- Marhoffer, W., Stein, M., Maeser, E., & Federlin, K. (1992). Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care*, 15(2), 256–260.
- Michalia, M., Kompoti, M., Koutsikou, A., Paridou, A., Giannopoulou, P., Trikkas, Graphakos, E., et al. (2009). Diabetes mellitus is an independent risk factor for ICU-acquired bloodstream infections. *Intensive Care Medicine*, 35(3), 448–454. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1288-0>.
- Morgan, C. L., McEwan, P., Morrissey, M., Peters, J. R., Poole, C., & Currie, C. J. (2006). Characterization and comparison of health-related utility in people with diabetes with various single and multiple vascular complications. *Diabetic Medicine*, 23(10), 1100–1105. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01936.x>.
- Motoyama, T., Okamoto, K., Kukita, I., Hamaguchi, M., Kinoshita, Y., & Ogawa, H. (2003). Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome. *Critical Care Medicine*, 31(4), 1048–1052. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ccm.0000055371.27268.36>.
- Norhammar, A., Lindback, J., Ryden, L., Wallentin, L., & Stenestrand, U. (2007). Improved but still high short- and long-term mortality rates after myocardial infarction in patients with diabetes mellitus: A time-trend report from the Swedish Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission. *Heart*, 93(12), 1577–1583. <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2006.097956>.
- Oeyen, S. G., Vandijck, D. M., Benoit, D. D., Annemans, L., & Decruyenaere, J. M. (2010). Quality of life after intensive care: A systematic review of the literature. *Critical Care Medicine*, 38(12), 2386–2400. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181f3dec5>.
- Oliva, J., Fernandez-Bolanos, A., & Hidalgo, A. (2012). Health-related quality of life in diabetic people with different vascular risk. *BMC Public Health*, 12, 812. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-12-812>.
- Peake, S. L., Moran, J. L., Ghelani, D. R., Lloyd, A. J., & Walker, M. J. (2006). The effect of obesity on 12-month survival following admission to intensive care: a prospective study. *Critical Care Medicine*, 34(12), 2929–2939. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ccm.0000248726.75699.b1>.
- Rubin, R. R., & Peyrot, M. (1999). Quality of life and diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 15(3), 205–218.
- Schneider, K. M., O'Donnell, B. E., & Dean, D. (2009). Prevalence of multiple chronic conditions in the United States' Medicare population. *Health and Quality of Life Outcomes*, 7, 82. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-7-82>.
- Shaw, J. E., Sicree, R. A., & Zimmet, P. Z. (2010). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 87(1), 4–14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.007>.
- Siegelaar, S. E., Hickmann, M., Hoekstra, J. B., Holleman, F., & DeVries, J. H. (2011). The effect of diabetes on mortality in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 15(5), R205. <http://dx.doi.org/10.1186/cc10440>.
- Slyukova, K., Mannino, D. M., Martin, G. S., Morehead, R. S., & Doherty, D. E. (2006). The role of body mass index and diabetes in the development of acute organ failure and subsequent mortality in an observational cohort. *Critical Care*, 10(5), R137. <http://dx.doi.org/10.1186/cc5051>.
- Vincent, J. L., Preiser, J. C., Sprung, C. L., Moreno, R., & Sakr, Y. (2010). Insulin-treated diabetes is not associated with increased mortality in critically ill patients. *Critical Care*, 14(1), R12. <http://dx.doi.org/10.1186/cc8866>.
- Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., & King, H. (2004). Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27(5), 1047–1053.

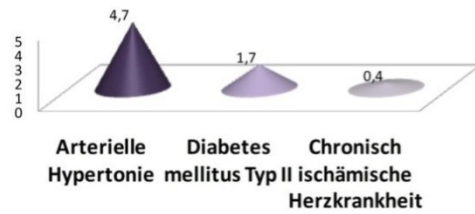
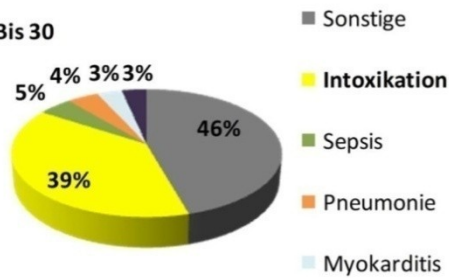
5. Diskussion

5.1 Studienpopulation

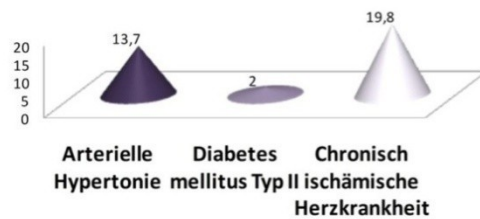
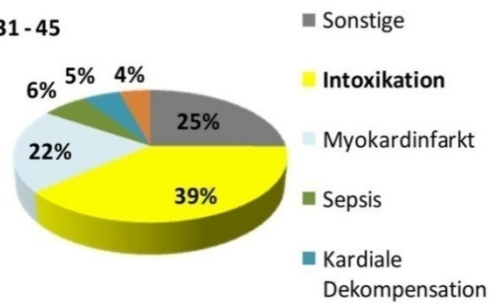
Für unsere Studie schlossen wir 6662 Patienten ein, welche auf der gemischt-internistischen Intensivstation des Uniklinikums Jena in dem Zeitraum vom Februar 2004 bis Dezember 2009 behandelt wurden. Die für die Altersgruppen häufigsten Hauptdiagnosen bei Aufnahme sind in den Diagrammen der *Abbildung 8* dargestellt. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 64,2 Jahre (siehe Tabelle 1 in [Bannier et al. 2015](#)). In diesem fortgeschrittenen Alter spielen kardiovaskuläre Erkrankungen eine größere Rolle als bei jüngeren Patienten und gehören dann auch mit zu den häufigsten Todesursachen auf der ITS. Für die höheren Altersgruppen deckt sich dies mit der Studie von Yu et al. ([Yu et al. 2000](#)), wonach der häufigste Grund für Aufnahme auf eine Intensivstation bei Patienten ab 65 Jahren Herzinfarkte, Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienzen sind. Grund dafür ist, dass die Inzidenz der kardiovaskulären Ereignisse mit zunehmendem Alter steigt ([Driver et al. 2008](#)). Demgegenüber steht jedoch, dass nicht alle kardiovaskulären Risikofaktoren im Alter weiter zunehmen. Gezeigt hat sich das auch bei Koopmann et al., laut deren Ergebnissen vor allem der Blutdruck und die Glukoseintoleranz steigen, BMI und Gesamtcholesterin beispielsweise aber im Alter eher sinken ([Koopman et al. 2012](#)). Dass das kardiovaskuläre Risiko mit zunehmendem Alter trotzdem nicht abnimmt, könnte daran liegen, dass die bereits bestehenden Gefäßplaques ihre Zusammensetzung ändern. So nehmen im höheren Alter die Kalzifizierungen im Plaquekern zu, was zu einem langsameren Abbau beitragen könnte ([Choi et al. 2013](#)).

Auch über chronische Erkrankungen lassen sich einige Informationen aus unserem Register ableiten. Laut einer Studie von Wang et al. sind die häufigsten chronischen Erkrankungen in Deutschland mit 22% der Bluthochdruck, 20% Rückenschmerz, je 8% Diabetes und Herzkrankheiten sowie 6% Depressionen ([Wang et al. 2008](#)). Die *Abbildung 8* stellt für die arterielle Hypertonie und den Diabetes ein ähnliches Verteilungsmuster wie bei Wang et al. dar, sowie den Anstieg der Prävalenz mit fortschreitendem Alter. Da Rückenschmerzen häufig funktionell sind und dann kein eindeutiges organisches Korrelat haben, und sich daher auch nicht objektiv auf einer Intensivstation diagnostizieren lassen, sind sie in unserer Datenbank nicht verschlüsselt und entfallen somit aus den Berechnungen.

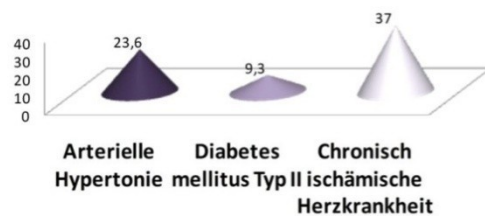
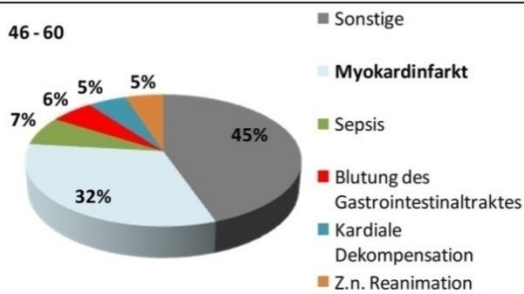
Bis 30



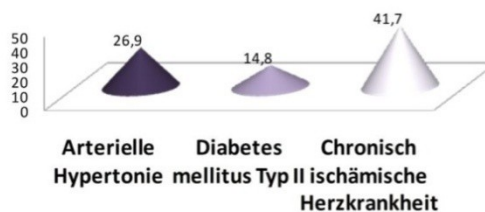
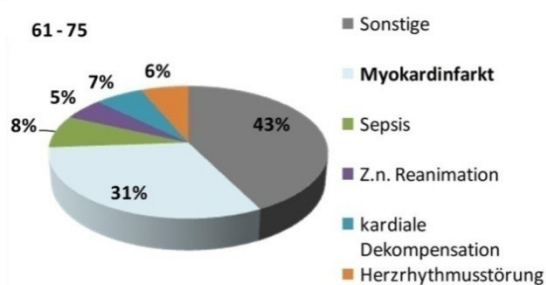
31 - 45



46 - 60



61 - 75



über 75

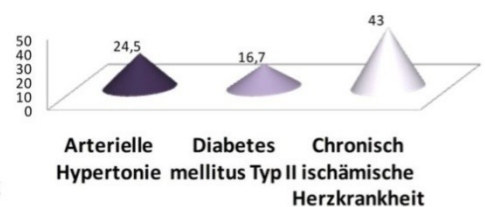
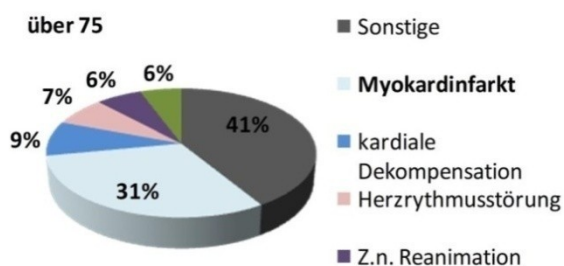


Abbildung 8:

Häufigste Aufnahmegründe nach Altersgruppen unterteilt. Daneben je die Prävalenz der chronischen Erkrankungen, Angaben in %.

Die chronisch ischämischen Herzkrankheiten, hier stellvertretend für die von Wang et al. angegebenen Herzerkrankungen, zeigen eine massive Zunahme bis auf 45% bei allen Patienten über 75 Jahren. Das erscheint logisch, wenn man bedenkt, dass der Hauptaufnahmegrund auf die Intensivstation die Myokardinfarkte sind. Als Resultat chronischer Koronarstenosen sowie auch akuter Myokardinfarkte kann sich eine chronische Herzinsuffizienz entwickeln (Heusch et al. 2014), womit also die Prävalenz dieser Erkrankungen unter Intensivpatienten deutlich höher ist als in der Normalbevölkerung.

Dass die Häufigkeit der chronischen Erkrankungen bei unseren kritisch kranken Patienten insgesamt höher ist, als in der Normalbevölkerung, könnte zwei Gründe haben. Zum Einen liegt es nahe, dass die akute Exazerbation der chronischen Grunderkrankung selbst der Grund für die Intensivbehandlung ist. Ein Beispiel dafür ist die kardiale Dekompensation bei chronisch ischämischer Herzkrankheit. Zum Anderen besteht die Möglichkeit, dass eine akute kritische Erkrankung durch eine bestehende chronische Erkrankung in ihrer Ausprägung weiter verschlimmert wird. Diesbezüglich konnten Rimes-Stigare et al. (Rimes-Stigare et al. 2015) und auch Lebiecz et al. (Lebiecz et al. 2014) nachweisen, dass eine bereits vorbestehende chronische Nierenerkrankung das Outcome aller Intensivpatienten verschlechtert.

Als Hauptthema dieser Arbeit stellt der DM ein weiteres Beispiel dafür dar, wie chronische Erkrankungen den Verlauf kritischer Gesundheitszustände negativ beeinflussen. Unsere gesamte Studienpopulation bestand zu 12% aus Diabetikern. Dies ist höher als die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung. Als Grund dafür ist anzunehmen, dass der DM, beziehungsweise die Vorstufe der Insulinresistenz, ein wesentlicher Risikofaktor für viele der häufigsten Aufnahmegründe auf die Intensivstation ist. Dazu gehören unter anderem Myokardinfarkte sowie eine dekompensierte Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und der Zustand nach kardiopulmonaler Reanimation im Rahmen struktureller Herzmuskelveränderungen bei ischämischen oder diabetischen Kardiopathien.

Im Vergleich der Patientengruppen tritt der Herzinfarkt bei den Diabetikern mit 32,0% zwar signifikant häufiger auf, jedoch ist er auch bei den Nicht-Diabetikern mit 27,8% die häufigste Ursache für eine intensivmedizinische Behandlung (siehe Tabelle 1 Bannier et al. 2015). Die Unterscheidung von Diabetikern mit und ohne Komplikation erbrachte, dass die Hauptdiagnose Myokardinfarkt bei Diabetikern ohne Komplikationen signifikant häufiger

auftritt (siehe Tabelle 2 in [Bannier et al. 2015](#)). Dies könnte darin begründet sein, dass durch die diabetische Neuropathie der Ischämieschmerz seltener ist ([Vinik et al. 2003](#)). Ebenfalls ist denkbar, dass Myokardinfarkte bei den Diabetikern fortgeschrittenen Stadiums mit bereits vorliegenden Komplikationen häufiger so fulminant verlaufen, dass die Patienten sofort daran versterben, ohne auf der ITS behandelt werden zu können.

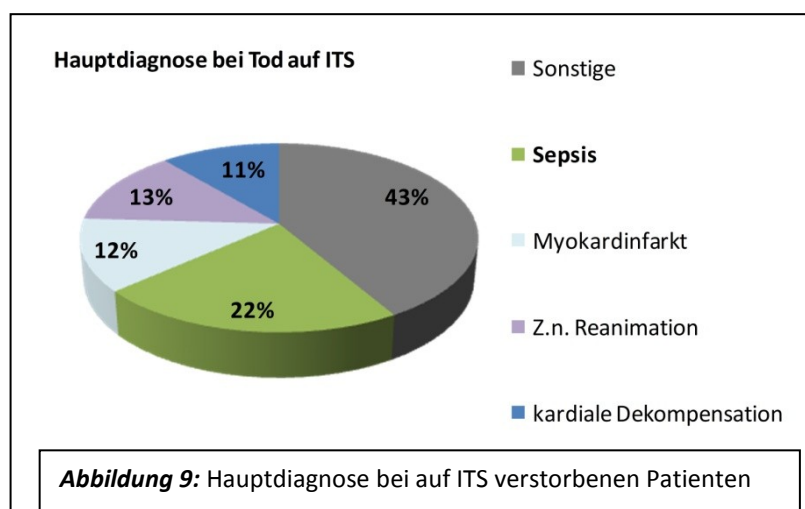
Auffälligkeiten zeigt die Sepsis als dritthäufigster Aufnahmegrund, welche nämlich mit 6,9% bei beiden Gruppen gleich vertreten ist (siehe Tabelle 1 [Bannier et al. 2015](#)). Daraus könnte man schlussfolgern, dass die Sepsis ein Beispiel für die eher vom Diabetes unabhängig auftretenden Erkrankungen ist. Das lässt sich allerdings so nicht verallgemeinern, wie eine Studie von [Esper et al.](#) zeigt. Demnach gibt es Unterschiede bei den verschiedenen bakteriellen Primärfoki. Bei pulmonalen und gastrointestinalen Erregerquellen sind die Nicht-Diabetiker häufiger vertreten, wohingegen die genitouretralen, Weichteil- und Knochenfoki häufiger bei Diabetikern auftreten ([Esper et al. 2009](#)). Denkbar ist, dass auf diese Verteilung auch die diabetischen Komplikationen einen Einfluss haben. Ein Beispiel wäre eine verzögerte Blasenentleerung durch die diabetische Neuropathie. Dadurch können Bakterien leichter über die Niere in die Blutbahn eintreten und eine Urosepsis verursachen. Eine genaue Erklärung für die Verteilung der primären Sepsiserreger gibt es bislang jedoch noch nicht. Die Unterschiede gleichen sich in ihrer Gesamtheit allerdings so aus, dass es bei Betrachtung der Sepsis im Allgemeinen so aussieht, als sei sie unabhängig vom Diabetes entstanden. Weiterhin stellte sich bei der Studie von [Esper et al.](#) heraus, dass Diabetiker bei einer Sepsis signifikant häufiger renale Dysfunktionen entwickeln ([Esper et al. 2009](#)). Der Grund dafür ist möglicherweise die bei Diabetikern bereits vorher im Rahmen der diabetischen Nephropathie eingeschränkte Nierenfunktion.

Bei der weiteren Betrachtung der Hauptdiagnosen bei Aufnahme auf die ITS fallen Unterschiede bei der Pulmonalarterienembolie auf (siehe Tabellen 1 in [Bannier et al. 2015](#)). Diabetiker werden mit 1,0% signifikant seltener wegen einer Pulmonalarterienembolie auf die ITS aufgenommen als Nicht-Diabetiker mit 2,1%, und das trotz des erhöhten Risikos für thromboembolische Ereignisse bei DM ([Chung et al. 2015](#)). Grund dafür könnte zum einen sein, dass Diabetiker durch die Neuropathie weniger Thoraxschmerz haben ([Vinik et al. 2003](#)) und damit Lungenembolien häufiger unbemerkt bleiben. Weiterhin stellt die diabetogene Veränderung der erhöhten Thrombozytenaktivität eher ein Riskifaktor für arterielle

Thromboembolien und damit für Myokardinfarkte und Schlaganfälle dar, da bei diesen für die Gerinnungsaktivierung eher Thrombozyten und nicht atherosklerotisches Gefäßendothel von Bedeutung sind. Venöse Thromben, welche häufig der Ursprung für Lungenarterienembolien sind, entstehen hingegen vor allem durch den verlangsamten Blutfluss und setzen sich eher aus Fibrin und Erythrozyten zusammen (Mackman 2012). Denkbar ist auch, dass der Einsatz von oralen Antikoagulanzen wie Phenprocoumon oder Rivaroxaban bei kardialen diabetogenen Komorbiditäten wie Vorhofflimmern die Häufigkeit der Entstehung von tiefen Beinvenenthrombosen vermindert.

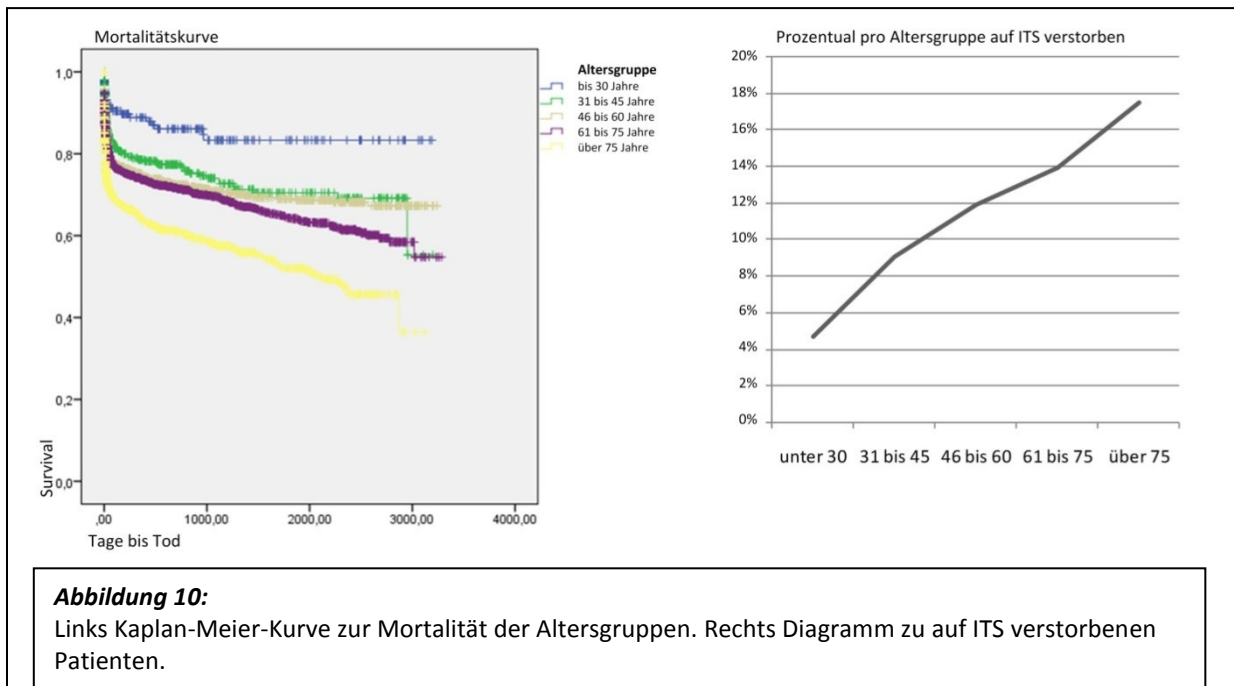
5.2 Mortalität

Betrachtet man sich die Patienten gesondert, welche während der Behandlung auf der Intensivstation verstorben sind (Abbildung 9), steht der Myokardinfarkt nicht mehr an erster Stelle. Fast doppelt so häufig wie der Herzinfarkt stellt nämlich die Sepsis die Hauptdiagnose unter den Todesfällen dar. Aus unserem Datensatz geht weiterhin hervor, dass circa 43% aller Patienten mit einer Sepsis noch während desselben Aufenthalts auf der Intensivstation verstarben. Damit ist die Sepsis die am häufigsten zum Tode führende Diagnose auf einer Intensivstation. Eine besonders hohe Mortalität entsteht, je später die Sepsis diagnostiziert wird und je länger die Patienten auf der Intensivstation behandelt werden müssen (Blanco et al. 2008).



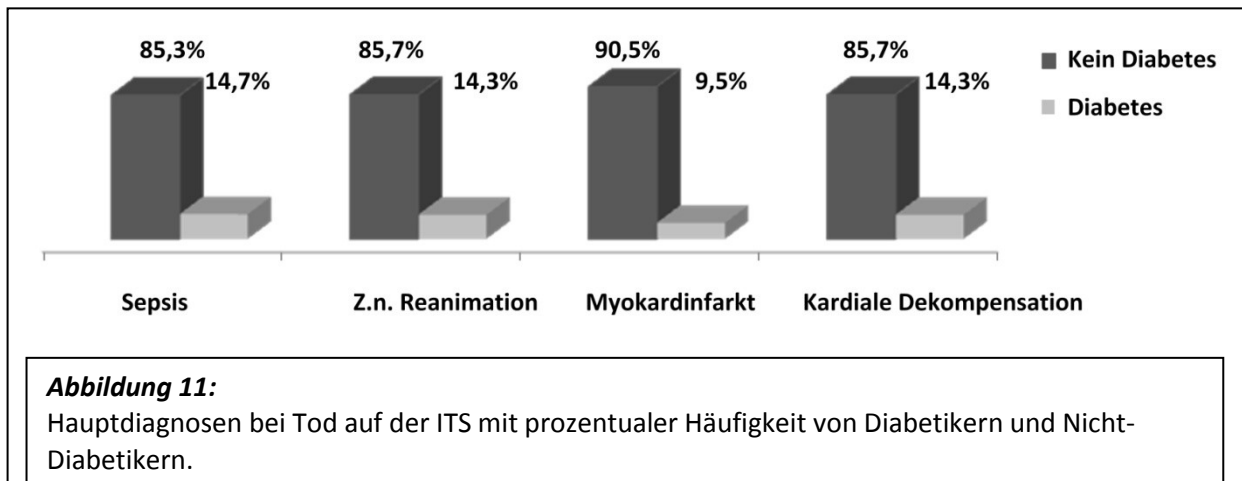
Neben der Hauptdiagnose und den Nebendiagnosen, wie einem DM, bestimmt auch das Alter der Patienten deren Prognose. Die Überlebenskurve in der *Abbildung 10* zeigt, dass die Mortalität mit dem Alter ansteigt. Das Diagramm der *Abbildung 10* stellt weiterhin dar, dass

auch die Sterblichkeit während der Behandlung auf der Intensivstation bei älteren Patienten deutlich höher ist, als bei jüngeren. In einer Studie von Tran et al. konnte dies ebenfalls gezeigt werden (Tran et al. 1990). Weiterhin entwickelten in der Studie jüngere Patienten seltener Organversagen, was ein wesentlicher Faktor für ihr besseres Überleben sein könnte.



Dass das fortgeschrittene Alter allein ein negativer Einflussfaktor auf das Überleben darstellt, lässt sich allerdings nicht sicher sagen. Warum Patienten fortgeschrittenen Alters trotzdem eine schlechtere Prognose während der intensivmedizinischen Behandlung haben als jüngere Patienten, kann mehrere Gründe haben. Zum einen könnte es sein, dass ältere Menschen akute Verschlechterungen der Gesundheit weniger tolerieren, da die Organe durch chronische Erkrankungen schon vorgeschädigt sind und damit Schwankungen schlechter kompensiert werden können. Weiterhin haben Aspekte des schlechteren Allgemeinzustandes von Älteren eine tragende Rolle. So sinkt der positive Einfluss eines höheren BMI auf das Überleben auf der ITS durch die Tatsache, dass ältere Patienten bei Aufnahme ins Krankenhaus eher niedrigere BMI-Werte haben, als jüngere Patienten (Landi et al. 2000). Durch einen schlechteren Allgemeinzustand entsteht unter Umständen auch eine Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten wie zum Beispiel Essen, Anziehen oder Körperpflege. Patienten bei denen diese Fähigkeiten zur Selbstversorgung verschlechtert sind, weisen eine erhöhte Sterblichkeit auf (Stineman et al. 2012).

Als potenzieller Risikofaktor für eine Mortalitätssteigerung noch während der Behandlung auf der ITS kommt der DM als Nebendiagnose in Betracht. In *Abbildung 11* sind dazu die Hauptdiagnosen bei der auf ITS Verstorbenen in Diabetiker und Nicht-Diabetiker aufgeschlüsselt.



Dabei wird deutlich, dass Diabetiker bei den vier häufigsten Hauptdiagnosen niedrigere Mortalitätsraten haben. Auch andere Studien zeigten, dass Diabetiker keinesfalls einen Überlebensnachteil während der Behandlung auf der ITS haben. Bei Graham et al. wurden die Daten von Patienten chirurgischer und internistischer ITS untersucht, wobei sich herausstellte, dass Diabetiker keine höhere, sondern eine Tendenz zur niedrigeren Mortalität, jedoch ohne statistische Signifikanz, aufweisen (Graham et al. 2010). Hinzu kommt, dass Diabetiker bei Aufnahme auf die ITS den schlechteren Gesundheitszustand, vermehrt Herzinsuffizienz als Komorbidität aufweisen und signifikant häufiger Nierenversagen entwickeln. Trotz dieser Nachteile entsteht dadurch keine höhere Mortalität im Vergleich zu Nicht-Diabetikern (Vincent et al. 2010). Bei Sepsis tendieren Diabetiker sogar zu einem Überlebensvorteil (Schuetz et al. 2011). Bei Moss et al. wurde das mit dem geringeren Risiko für ARDS bei Diabetikern mit Sepsis assoziiert, da durch diabetische Veränderung des Immunsystems eine Dysfunktion neutrophiler Granulozyten lungenprotektiv wirken könnte (Moss et al. 2000). Durch die vorrangig metabolischen Veränderungen wie bei einer Sepsis entstehen dem Diabetiker anscheinend aber weniger Nachteile, da er offenbar besser beispielsweise an Schwankungen des Blutglukosespiegels gewöhnt ist und diese damit auch besser tolerieren kann (Schuetz et al. 2011). Bei Patienten ohne Diabetes steigt die Sterblichkeit sogar umso mehr an, je größer die Glukoseschwankungen sind (Krinsley 2009,

Sechterberger et al. 2013). Auch oxidativer Stress könnte bei der Mortalität während der Behandlung auf den ITS eine Rolle spielen. Durch eine kritische Erkrankung ist der Organismus vermehrt oxidativem Stress ausgesetzt (Protti und Singer 2007), was die Mortalität zu steigern scheint (Motoyama et al. 2003, Masia et al. 2016). Möglicherweise wirkt damit die ständige Inflammation beim DM protektiv auf das Überleben bei akuter kritischer Erkrankung.

Das Langzeitüberleben nach der ITS stellt sich etwas anders dar. Wie die Überlebenskurve in *Abbildung 12a* zeigt, bedeutet die Diagnose des DM zumindest eine Tendenz zum Überlebensnachteil, jedoch ohne statistische Signifikanz. Bei gesonderter Betrachtung von Myokardinfarkten (siehe *Abbildung 12b*) ergibt sich ebenfalls eine nicht signifikant erhöhte Mortalität für Diabetiker. Dies wurde auch schon bei gastrointestinalen Blutungen (Thomsen et al. 2006) und Pneumonien (Koskela et al. 2014) festgestellt.

Eines unserer Hauptaugenmerke lag auf der Differenzierung zwischen Diabetes mit und ohne Komplikationen. Die *Abbildungen 12a* und *12b* zeigen die Mortalität von Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern. Obwohl sich auf den ersten Blick ein Überlebensnachteil für Diabetiker darzustellen scheint, ist der Unterschied nicht statistisch signifikant. Durch die Unterteilung der Diabetiker in solche mit und solche ohne Komplikationen, wie in der *Abbildung 12c* und *12d*, lässt sich noch ein weiteres Ergebnis für die allgemeine Mortalität und bei Myokardinfarkten ableiten. Das Überleben der Patienten ohne Diabetes und derer mit Diabetes, aber ohne Komplikationen, weist keinen statistisch signifikanten Unterschied auf. Diabetiker mit Komplikationen hingegen haben eine statistisch signifikant gesteigerte Mortalität gegenüber den beiden anderen Gruppen. Insgesamt hebt sich wahrscheinlich der Überlebensvorteil aller Diabetiker durch die Anpassung des Körpers an Glukoseschwankungen und oxidativen Stress mit dem Überlebensnachteil von Diabetikern mit Komplikationen auf.

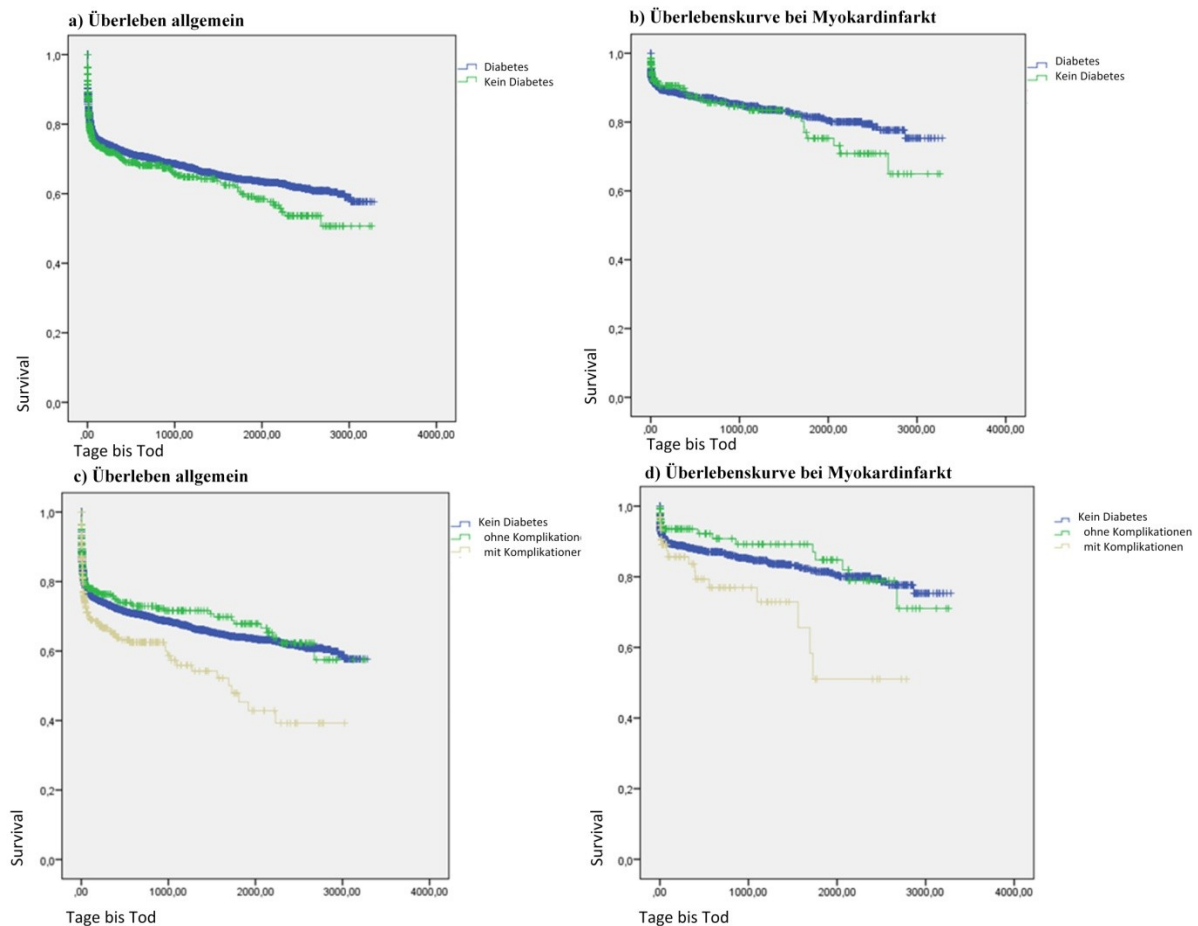


Abbildung 12:

a) Überleben allgemein. (log-rank-Test, $n = 6315$, $p = 0,159$)

b) Überleben bei Myokardinfarkt. (log-rank-Test, $n = 1848$, $p = 0,614$)

c) Überleben allgemein. log-rank-Test, $n = 6310$,
 $p(\text{zwischen Nicht-Diabetikern und Diabetikern ohne Komplikationen}) = 0,358$,
 $p(\text{zwischen Diabetikern ohne Komplikationen und Diabetikern mit Komplikationen}) = 0,001$.

d) Überleben bei Myokardinfarkt. log-rank-Test, $n = 1845$,
 $p(\text{zwischen Nicht-Diabetikern und Diabetikern ohne Komplikationen}) = 0,338$,
 $p(\text{zwischen Diabetikern ohne Komplikationen und Diabetikern mit Komplikationen}) = 0,004$.

Durch diese Ergebnisse stellt sich die Frage, warum die Entwicklung diabetischer Komplikationen einen solchen Einfluss auf die Prognose der Patienten hat. Neben der Art der Komplikation, welche möglicherweise die Pufferkapazität des entsprechenden Organs bei kritischen Gesundheitszuständen herabsetzt, könnten die Komplikationen auch ein Maß für die Länge und den Schweregrad des Diabetes darstellen. Vielleicht entsteht eine Beeinträchtigung der Prognose durch den Diabetes selbst erst dann, wenn Patienten durch die Dauer, schlechte Kontrolle, den Schweregrad oder die genetische Prädisposition des Diabetes gleichzeitig auch schon Komplikationen entwickelt haben. In einer Studie von Wannamethee et al. wurde der Einfluss der Dauer des Diabetes bereits untersucht und

festgestellt, dass bei einem bereits vor dem 60. Lebensjahr bestehenden Diabetes (early-onset-Variante) die Gesamtmortalität ansteigt (Wannamethee et al. 2011). Ob allein die Dauer der diabetischen Grunderkrankung eine Rolle spielt, lässt sich möglicherweise nur heraus finden, wenn man Diabetiker mit und ohne Komplikationen jeweils noch in eine late-onset- und early-onset-Gruppe unterteilt. Am wahrscheinlichsten erscheint jedoch die Überlegung, dass mit der Dauer des Diabetes, beziehungsweise mit den den Schweregrad bestimmenden Faktoren (Glukoseeinstellung, genetische Prädisposition), alle Organsysteme eines Patienten fortschreitend geschädigt werden. Somit könnten vorhandene Komplikationen für das Abschätzen des Ausmaßes des Gesamtschadens dienlich sein, welcher letzten Endes die Prognose bestimmte.

5.3 Lebensqualität

Wir verwendeten für unsere Analyse die deutsche Version des EQ-5D-5L (siehe Anhang). Dieser bewertet über fünf Antwortmöglichkeiten fünf Fragen zu je einer Skala und beinhaltet eine visuelle Analogskala. Die Skalen schließen die wichtigsten Bereiche des täglichen Lebens auf körperlicher, psychischer und sozialer Ebene ein. Der ebenfalls häufig verwendete Fragebogen SF-36 (Short-Form 36) bedient mit acht Skalen die ähnlichen Bereiche wie der EQ-5D-5L, jedoch aufgeteilt auf 36 Fragen und ohne visuelle Analogskala. Damit ist der SF-36 zwar umfangreicher, beansprucht aber mehr Zeit und Aufmerksamkeit zum Ausfüllen.

Die Health related Quality of Life (HrQoL) ist nach der Behandlung auf der ITS negativ beeinträchtigt. Der negative Einfluss ist unter anderem umso größer, je länger die Beatmungszeit ist, sowie von der Art der Erkrankung, wobei Patienten nach ARDS, Sepsis und Trauma am schlimmsten betroffen sind (Oeyen et al. 2010). Auch ein größeres Ausmaß an überlebten Organdysfunktionen verschlechtert die HrQoL in der Zeit nach der intensivmedizinischen Behandlung weiter (Klimasauskas et al. 2011).

Langfristig kann nach der Behandlung einer kritischen Erkrankung allerdings mit der Besserung der Lebensqualität gerechnet werden. Vor allem in den ersten 6 Monaten nach Entlassung von der Intensivstation scheint die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigt zu sein. Die Zeitpunkte 12 und 18 Monate nach Entlassung zeigen dann wieder Besserungen, die jedoch noch nicht an die ursprüngliche Lebensqualität vor Aufnahme in das Krankenhaus heran reichen (Fildissis et al. 2007). Langzeitergebnisse von 5 Jahren nach

intensivmedizinischer Behandlung ergaben, dass sich die Lebensqualität nach so langer Zeit durchaus wieder den Normalwerten annähert (Hofhuis et al. 2015).

Auswirkung auf die Lebensqualität haben aber nicht nur die Art der Erkrankung oder eine verlängerte Beatmung. Vermutlich hat auch der Zustand vor Beginn der kritischen Erkrankung und das Alter der Patienten einen Einfluss. Dabei dürften sich ein besserer Allgemeinzustand vorher und ein niedrigeres Alter positiv auf die Lebensqualität nach der Behandlung auf der Intensivstation auswirken. Die Tatsache, dass Frauen nach einer kritischen Erkrankung schneller wieder ihre Arbeit aufnehmen (Eddleston et al. 2000) zeigt, dass auch das weibliche Geschlecht einen positiven Effekt haben könnte. Dabei bleibt allerdings unklar, ob Frauen generell eine leichtere Beeinträchtigung als Männer erleiden, diese nur weniger kritisch bewerten oder sich einfach schneller wieder davon erholen. Dies steht allerdings im Kontrast zu den Ergebnissen von Al Hayek et al., die dem weiblichen Geschlecht eher einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität bei Diabetikern beimaßen (Al Hayek et al. 2014).

Eine Möglichkeit den posttraumatischen Stress nach der Intensivstation sowohl für die Patienten selbst als auch für deren Angehörige zu reduzieren, besteht im Führen eines Tagebuches (Garrouste-Orgeas et al. 2012). Das zeigt, dass genauso wie bei Mortalität und Lebensqualität, neben der medizinischen Versorgung auch die Förderung des psychischen Wohlbefindens immer mehrere Säulen in der Genesung der Patienten betrachtet werden sollten.

Wie bereits bei der Mortalität wurde bei der Lebensqualität weiterhin zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern sowie Diabetikern mit und ohne Komplikationen unterschieden. In keiner dieser vier Gruppen zeigten sich jedoch signifikante Unterschiede (siehe Tabelle 3 in Bannier et al. 2015). Es stellte sich lediglich eine leichte Tendenz dazu dar, dass Diabetiker mit Komplikationen ihre Lebensqualität etwas schlechter bewerteten, als Patienten ohne Diabetes. Dieses Ergebnis hatten wir so nicht erwartet.

Dass die Lebensqualität von Diabetikern nicht automatisch schlechter ist als in Kontrollgruppen, zeigten bereits Oliva et al. (Oliva et al. 2012). Das könnte daran liegen, dass die Umstellungen im Alltag durch die Therapie nicht so gravierend sind, dass sie von den Patienten als beeinträchtigend empfunden werden. Viel mehr sind die Komplikationen des Diabetes das Entscheidende, durch welche sich die Therapie intensiviert als auch

zusätzliche im Alltag behindernde Symptome auftreten. Eine Studie mit fast 1000 Patienten zeigte, dass Diabetiker ohne Komplikationen ihre Lebensqualität signifikant besser beurteilen als Diabetiker mit einer oder mehreren Komplikationen (Caldwell et al. 1998). Auch beispielsweise das Arbeits-, Familien- und Sexualleben sowie die Finanzen werden durchweg schlechter bewertet bei vorhandenen Komplikation wie zum Beispiel der diabetischen Retinopathie als in der Kontrollgruppe (Alcubierre et al. 2014). Schon das Vorhandensein des Prädiabetes senkt die HrQoL, da begünstigende Faktoren wie die Adipositas bereits einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität haben (Neumann et al. 2014). Weitere Risikofaktoren für eine verminderte HrQoL bei Diabetikern sind das weibliche Geschlecht, ein niedrigerer sozioökonomischer Status, schlechtere Schulbildung, längere Krankheitsdauer und höheres Alter (Al Hayek et al. 2014).

Warum die Bewertung ihrer HrQoL durch Patienten ohne Diabetes nicht signifikant schlechter ausfiel als die der Patienten mit diabetischen Komplikationen, ist unklar. Möglicherweise ist der psychische Einfluss des Aufenthaltes auf der Intensivstation auf die Patienten ohne Diabetes stärker, weil Patienten mit diabetischen Komplikationen häufiger im Krankenhaus behandelt werden und sich somit ein Gewöhnungseffekt auf die Belastungssituation eingestellt hat, sodass sich die Beeinträchtigungen nach Entlassung kaum unterscheiden. Denkbar ist außerdem, dass es kaum eine Progression der diabetischen Komplikationen durch kritische Erkrankungen gibt. Somit könnte es sein, dass sich Diabetiker beim Beantworten des Fragebogens, geleitet auch durch das Anschreiben, unbewusst nur diese Symptome bewerten, die aus der kritischen Erkrankung entstanden sind. Dies könnte natürlich auch auf die Patienten ohne Diabetes zutreffen, welche andere chronische und stark beeinträchtigende Erkrankungen vor Aufnahme auf die Intensivstation hatten. Eine weitere Theorie ist, dass Diabetiker durch ihre Komplikationen in einem gewissen Maße leidensfähiger geworden sind. Demnach würden sich die neuen Symptome nicht mit der Beeinträchtigung durch die diabetischen Komplikationen einfach aufsummieren, sondern die gesamte Lebensqualität verschlechterte sich nur so weit, dass sie unterhalb der statistischen Signifikanz bliebe.

5.4 Limitationen

Die Ergebnisse zur Lebensqualität wurden anhand des Fragebogens EQ-5D-5L ermittelt. Durch die Aufspaltung in die Patientengruppen konnten nur insgesamt 14 Patienten mit und

16 Patienten ohne diabetischen Komplikationen zur Auswertung heran gezogen werden. Eine größere Kohorte hätte mit höherer Wahrscheinlichkeit ein repräsentatives Ergebnis erzielt. Jedoch lässt sich auch von den von uns zur Auswertung heran gezogenen Patientengruppen ein Trend ableiten, der sich vermutlich ähnlich bei größeren Studien abzeichnen würde.

Ebenfalls die Lebensqualität betreffend besteht das Problem, dass die Erhebung der Daten zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Entlassung von der Intensivstation erfasst worden sind. Dadurch besteht die Möglichkeit, dass sich die Patienten zum Zeitpunkt der Befragung in unterschiedlichen Erholungsstadien befanden. Der längste Abstand zwischen Entlassung und Befragung betrug 9 Jahre und der kürzeste 5 Jahre. Wie oben beschrieben haben allerdings Hofhuis et al. mit ihrer Studie über die Langzeitergebnisse festgestellt, dass sich die Lebensqualität nach 5 Jahren bereits wieder den Normalwerten annähert (Hofhuis et al. 2015). Obwohl sich demnach alle Patienten rekonvalesziert haben sollten, kann das Ergebnis durch neue und von der Behandlung auf der Intensivstation unabhängig entstandene Krankheitszustände beeinflusst worden sein. Allerdings könnte es sein, dass die Patienten diesen Einfluss gedanklich ausblenden und sich durch das Anschreiben eher auf die Beeinträchtigungen von der Zeit der intensivmedizinischen Behandlung konzentrierten.

Ein weiterer Aspekt, welcher sich aus dem zurückliegenden Behandlungszeitraum von 2004 bis 2009 ergab, ist die Weiterentwicklung der Behandlungsmethoden, durch welche sich inzwischen vielleicht schon bessere Ergebnisse bei einer entsprechenden Umfrage ergeben hätten.

6. Schlussfolgerung

Mit der höchstwahrscheinlich steigenden Prävalenz des Diabetes mellitus Typ II nimmt auch dessen Bedeutung für alle Domänen zu, auf die er Einfluss hat. Zum einen steigert dies natürlich die Zahl der Betroffenen, für die daraus eine Beeinträchtigung des täglichen Lebens resultiert. Zum anderen steigen damit auch die Kosten für das Gesundheitssystem.

Der DM stellt trotz der mit ihm verbundenen Lebensumstellung keine besondere Veränderung der Lebensqualität und der Mortalität dar. Erst mit dem klinischen Erscheinen von diabetischen Komplikationen verschlechtert sich die Situation der Patienten. Als zusätzlicher Leidensfaktor senken die diabetischen Komplikationen eher die Lebensqualität,

während sie als Zeichen des Fortschritts der Grunderkrankung eher die Mortalität beeinflussen.

Einen Rückgang der Prävalenz einzuleiten erscheint aufgrund des demografischen Wandels und der für die meisten Menschen mit großem Aufwand verbundenen Lebensstiländerung (Primärprävention) eher unwahrscheinlich. Die zwei Säulen der Schadensbegrenzung bestehen also im Ausbau des Früherkennungsscreenings als Maßnahme der Sekundärprävention und der Weiterentwicklung der Therapie des DM als Tertiärprävention, um den Beginn der Komplikationen zu verzögern oder gar zu verhindern. Damit könnte man neben der finanziellen Belastung des Gesundheitssystems auch die physische und psychische Beeinträchtigung an DM erkrankter Patienten und deren Angehörigen senken.

7. Literaturverzeichnis

- Ackermann PW, Hart DA. 2013. Influence of Comorbidities: Neuropathy, Vasculopathy, and Diabetes on Healing Response Quality. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2 (8):410-421.
- Ahmed N. 2005. Advanced glycation endproducts--role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract*, 67 (1):3-21.
- Al Hayek AA, Robert AA, Al Saeed A, Alzaid AA, Al Sabaan FS. 2014. Factors Associated with Health-Related Quality of Life among Saudi Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Survey. *Diabetes Metab J*, 38 (3):220-229.
- Alcubierre N, Rubinat E, Traveset A, Martinez-Alonso M, Hernandez M, Jurjo C, Mauricio D. 2014. A prospective cross-sectional study on quality of life and treatment satisfaction in type 2 diabetic patients with retinopathy without other major late diabetic complications. *Health Qual Life Outcomes*, 12:131.
- Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, Moayyedi P, Cook DJ. 2013. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*, 41 (3):693-705.
- Anand-Srivastava MB. 2010. Modulation of Gi Proteins in Hypertension: Role of Angiotensin II and Oxidative Stress. *Curr Cardiol Rev*, 6 (4):298-308.
- Aschbacher K, O'Donovan A, Wolkowitz OM, Dhabhar FS, Su Y, Epel E. 2013. Good stress, bad stress and oxidative stress: insights from anticipatory cortisol reactivity. *Psychoneuroendocrinology*, 38 (9):1698-1708.
- Aso Y, Inukai T, Tayama K, Takemura Y. 2000. Serum concentrations of advanced glycation endproducts are associated with the development of atherosclerosis as well as diabetic microangiopathy in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*, 37 (2):87-92.
- Awissi DK, Lebrun G, Coursin DB, Riker RR, Skrobik Y. 2013. Alcohol withdrawal and delirium tremens in the critically ill: a systematic review and commentary. *Intensive Care Med*, 39 (1):16-30.
- Bannier K, Lichtenauer M, Franz M, Fritzenwanger M, Kabisch B, Figulla HR, Pfeifer R, Jung C. 2015. Impact of diabetes mellitus and its complications: survival and quality-of-life in critically ill patients. *J Diabetes Complications*, 29 (8):1130-1135.
- Bein T, Ritzka M, Schmidt F, Taeger K. 2007. [Positioning therapy in intensive care medicine in Germany. Results of a national survey]. *Anaesthesist*, 56 (3):226-231.
- Blanco J, Muriel-Bombin A, Sagredo V, Taboada F, Gandia F, Tamayo L, Collado J, Garcia-Labattut A, Carriedo D, Valledor M, De Frutos M, Lopez MJ, Caballero A, Guerra J, Alvarez B, Mayo A, Villar J. 2008. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care*, 12 (6):R158.

- Boulton AJ. 2008. The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Metab Res Rev*, 24 Suppl 1:S3-6.
- Brener SJ. 2006. Insights into the pathophysiology of ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J*, 151 (6 Suppl):S4-10.
- Brocco S, Visentin C, Fedeli U, Schievano E, Avogaro A, Andretta M, Avossa F, Spolaore P. 2007. Monitoring the occurrence of diabetes mellitus and its major complications: the combined use of different administrative databases. *Cardiovasc Diabetol*, 6:5.
- Brownlee M. 2001. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414 (6865):813-820.
- Caldwell EM, Baxter J, Mitchell CM, Shetterly SM, Hamman RF. 1998. The association of non-insulin-dependent diabetes mellitus with perceived quality of life in a biethnic population: the San Luis Valley Diabetes Study. *Am J Public Health*, 88 (8):1225-1229.
- Cano N, Fiaccadori E, Tesinsky P, Toigo G, Druml W, Kuhlmann M, Mann H, Horl WH. 2006. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult renal failure. *Clin Nutr*, 25 (2):295-310.
- Capuzzo M, Moreno RP, Alvisi R. 2010. Admission and discharge of critically ill patients. *Curr Opin Crit Care*, 16 (5):499-504.
- Cardona F, Tunez I, Tasset I, Murri M, Tinahones FJ. 2008. Similar increase in oxidative stress after fat overload in persons with baseline hypertriglyceridemia with or without the metabolic syndrome. *Clin Biochem*, 41 (9):701-705.
- Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, Hails J, Jones K, Kwaku F, Taylor L, Hayman S, Cookson B, Shaw S, Kibbler C, Singer M, Bellingan G, Wilson AP. 2005. Isolation of patients in single rooms or cohorts to reduce spread of MRSA in intensive-care units: prospective two-centre study. *Lancet*, 365 (9456):295-304.
- Chen M, Masaki T, Sawamura T. 2002. LOX-1, the receptor for oxidized low-density lipoprotein identified from endothelial cells: implications in endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Pharmacol Ther*, 95 (1):89-100.
- Chen X, Tian H, Liu R. 2003. Association between fasting and postprandial triglyceride levels and carotid intima-media thickness in type 2 diabetes patients. *Chin Med J (Engl)*, 116 (12):1933-1935.
- Cho MY, Min ES, Hur MH, Lee MS. 2013. Effects of aromatherapy on the anxiety, vital signs, and sleep quality of percutaneous coronary intervention patients in intensive care units. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013:381381.

- Choi TY, Li D, Nasir K, Zeb I, Sourayanezhad S, Gupta M, Hacıoglu Y, Mao SS, Budoff MJ. 2013. Differences in coronary atherosclerotic plaque burden and composition according to increasing age on computed tomography angiography. *Acad Radiol*, 20 (2):202-208.
- Christensen S, Johansen MB, Tonnesen E, Larsson A, Pedersen L, Lemeshow S, Sorensen HT. 2011. Preadmission beta-blocker use and 30-day mortality among patients in intensive care: a cohort study. *Crit Care*, 15 (2):R87.
- Christensen S, Thomsen RW, Johansen MB, Pedersen L, Jensen R, Larsen KM, Larsson A, Tonnesen E, Sorensen HT. 2010. Preadmission statin use and one-year mortality among patients in intensive care - a cohort study. *Crit Care*, 14 (2):R29.
- Christiansen C, Johansen M, Christensen S, O'Brien JM, Tonnesen E, Sorensen H. 2013. Preadmission metformin use and mortality among intensive care patients with diabetes: a cohort study. *Crit Care*, 17 (5):R192.
- Chrusch CA, Olafson KP, McMillan PM, Roberts DE, Gray PR. 2009. High occupancy increases the risk of early death or readmission after transfer from intensive care. *Crit Care Med*, 37 (10):2753-2758.
- Chun HK, Kim KM, Park HR. 2015. Effects of hand hygiene education and individual feedback on hand hygiene behaviour, MRSA acquisition rate and MRSA colonization pressure among intensive care unit nurses. *Int J Nurs Pract*, 21 (6):709-715.
- Chung JH, Moon K, Kim DH, Min JW, Kim TH, Hwang HJ. 2014. Suicidal ideation and suicide attempts among diabetes mellitus: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV, V) from 2007 to 2012. *J Psychosom Res*.
- Chung SS, Ho EC, Lam KS, Chung SK. 2003. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. *J Am Soc Nephrol*, 14 (8 Suppl 3):S233-236.
- Chung WS, Lin CL, Kao CH. 2015. Diabetes increases the risk of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. A population-based cohort study. *Thromb Haemost*, 114 (4):812-818.
- Coletta DK, Mandarino LJ. 2011. Mitochondrial dysfunction and insulin resistance from the outside in: extracellular matrix, the cytoskeleton, and mitochondria. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 301 (5):E749-755.
- Das Evcimen N, King GL. 2007. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. *Pharmacol Res*, 55 (6):498-510.
- Davydow DS, Russo JE, Ludman E, Ciechanowski P, Lin EHB, Von Korff M, Oliver M, Katon WJ. 2011. The Association of Comorbid Depression with Intensive Care Unit Admission in Patients with Diabetes: A Prospective Cohort Study. *Psychosomatics*, 52 (2):117-126.

- De Caterina R, Libby P, Peng HB, Thannickal VJ, Rajavashisth TB, Gimbrone MA, Jr., Shin WS, Liao JK. 1995. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest*, 96 (1):60-68.
- Demirtunc R, Duman D, Basar M, Bilgi M, Teomete M, Garip T. 2009. The relationship between glycemic control and platelet activity in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*, 23 (2):89-94.
- Dirks ML, Wall BT, Snijders T, Ottenbros CL, Verdijk LB, van Loon LJ. 2014. Neuromuscular electrical stimulation prevents muscle disuse atrophy during leg immobilization in humans. *Acta Physiol (Oxf)*, 210 (3):628-641.
- Driver JA, Djousse L, Logroscino G, Gaziano JM, Kurth T. 2008. Incidence of cardiovascular disease and cancer in advanced age: prospective cohort study. *Bmj*, 337:a2467.
- Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. 2009. Stress hyperglycaemia. *Lancet*, 373 (9677):1798-1807.
- Duran-Jimenez B, Dobler D, Moffatt S, Rabbani N, Streuli CH, Thornalley PJ, Tomlinson DR, Gardiner NJ. 2009. Advanced glycation end products in extracellular matrix proteins contribute to the failure of sensory nerve regeneration in diabetes. *Diabetes*, 58 (12):2893-2903.
- Eckel RH, Alberti K, Grundy SM, Zimmet PZ. 2010. The metabolic syndrome. *The Lancet*, 375 (9710):181-183.
- Eddleston JM, White P, Guthrie E. 2000. Survival, morbidity, and quality of life after discharge from intensive care. *Crit Care Med*, 28 (7):2293-2299.
- Edgeworth JD. 2011. Has decolonization played a central role in the decline in UK methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission? A focus on evidence from intensive care. *J Antimicrob Chemother*, 66 Suppl 2:ii41-47.
- Ellahham S. 2010. Insulin therapy in critically ill patients. *Vasc Health Risk Manag*, 6:1089-1101.
- Epel E, Lapidus R, McEwen B, Brownell K. 2001. Stress may add bite to appetite in women: a laboratory study of stress-induced cortisol and eating behavior. *Psychoneuroendocrinology*, 26 (1):37-49.
- Epel EE, Moyer AE, Martin CD, Macary S, Cummings N, Rodin J, Rebuffe-Scrive M. 1999. Stress-induced cortisol, mood, and fat distribution in men. *Obes Res*, 7 (1):9-15.
- Escher M, Perneger TV, Chevrolet JC. 2004. National questionnaire survey on what influences doctors' decisions about admission to intensive care. *Bmj*, 329 (7463):425.
- Escher M, Perneger TV, Heidegger CP, Chevrolet JC. 2009. Admission of incompetent patients to intensive care: doctors' responsiveness to family wishes. *Crit Care Med*, 37 (2):528-532.

- Esper AM, Moss M, Martin GS. 2009. The effect of diabetes mellitus on organ dysfunction with sepsis: an epidemiological study. *Crit Care*, 13 (1):R18.
- Esposito K, Ciotola M, Carleo D, Schisano B, Sardelli L, Di Tommaso D, Misso L, Saccomanno F, Ceriello A, Giugliano D. 2008. Post-meal glucose peaks at home associate with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 93 (4):1345-1350.
- Feletou M, Kohler R, Vanhoutte PM. 2010. Endothelium-derived vasoactive factors and hypertension: possible roles in pathogenesis and as treatment targets. *Curr Hypertens Rep*, 12 (4):267-275.
- Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. 2001. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *Jama*, 286 (14):1754-1758.
- Fildissis G, Zidianakis V, Tsigou E, Koulenti D, Katostaras T, Economou A, Baltopoulos G. 2007. Quality of life outcome of critical care survivors eighteen months after discharge from intensive care. *Croat Med J*, 48 (6):814-821.
- Funk SD, Yurdagul A, Jr., Orr AW. 2012. Hyperglycemia and endothelial dysfunction in atherosclerosis: lessons from type 1 diabetes. *Int J Vasc Med*, 2012:569654.
- Garrouste-Orgeas M, Coquet I, Perier A, Timsit JF, Pochard F, Lancrin F, Philippart F, Vesin A, Bruel C, Blel Y, Angeli S, Cousin N, Carlet J, Misset B. 2012. Impact of an intensive care unit diary on psychological distress in patients and relatives*. *Crit Care Med*, 40 (7):2033-2040.
- Geffers C, Gastmeier P. 2011. Nosocomial infections and multidrug-resistant organisms in Germany: epidemiological data from KISS (the Hospital Infection Surveillance System). *Dtsch Arztebl Int*, 108 (6):87-93.
- Goldberg T, Cai W, Peppia M, Dardaine V, Baliga BS, Uribarri J, Vlassara H. 2004. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc*, 104 (8):1287-1291.
- Graham BB, Keniston A, Gajic O, Trillo Alvarez CA, Medvedev S, Douglas IS. 2010. Diabetes mellitus does not adversely affect outcomes from a critical illness. *Crit Care Med*, 38 (1):16-24.
- Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, Rodych NJ, Dhaliwal R, Heyland DK. 2004. Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition*, 20 (10):843-848.
- Grant PJ. 2007. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med*, 262 (2):157-172.
- Greten FR, Eckmann L, Greten TF, Park JM, Li ZW, Egan LJ, Kagnoff MF, Karin M. 2004. IKKbeta links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer. *Cell*, 118 (3):285-296.

- Guidelines for intensive care unit admission d, and triage. 1999. Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*, 27 (3):633-638.
- Guo S, Dipietro LA. 2010. Factors affecting wound healing. *J Dent Res*, 89 (3):219-229.
- Haj Mouhamed D, Ezzaher A, Neffati F, Douki W, Gaha L, Najjar MF. 2015. Effect of cigarette smoking on insulin resistance risk. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*.
- Hanefeld M, Koehler C, Gallo S, Benke I, Ott P. 2007. Impact of the individual components of the metabolic syndrome and their different combinations on the prevalence of atherosclerotic vascular disease in type 2 diabetes: the Diabetes in Germany (DIG) study. *Cardiovasc Diabetol*, 6:13.
- Hauner H. 2006. [The costs of diabetes mellitus and its complications in Germany]. *Dtsch Med Wochenschr*, 131 Suppl 8:S240-242.
- Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C. 2013. [Prevalence and temporal trend of known diabetes mellitus: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56 (5-6):668-677.
- Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, Bonsel G, Badia X. 2011. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*, 20 (10):1727-1736.
- Herzberg-Schafer S, Heni M, Stefan N, Haring HU, Fritsche A. 2012. Impairment of GLP1-induced insulin secretion: role of genetic background, insulin resistance and hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab*, 14 Suppl 3:85-90.
- Heudorf U, Hausemann A, Jager E. 2012. [Hygiene in intensive care units in Frankfurt am Main, Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 55 (11-12):1483-1494.
- Heusch G, Libby P, Gersh B, Yellon D, Bohm M, Lopaschuk G, Opie L. 2014. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure. *Lancet*, 383 (9932):1933-1943.
- Hirji I, Guo Z, Andersson SW, Hammar N, Gomez-Camirero A. 2012. Incidence of urinary tract infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database (GPRD). *J Diabetes Complications*, 26 (6):513-516.
- Hoang QN, Pisani MA, Inzucchi S, Hu B, Honiden S. 2014. The prevalence of undiagnosed diabetes mellitus and the association of baseline glycemic control on mortality in the intensive care unit: a prospective observational study. *J Crit Care*, 29 (6):1052-1056.

- Hofhuis JG, van Stel HF, Schrijvers AJ, Rommes JH, Spronk PE. 2015. ICU survivors show no decline in health-related quality of life after 5 years. *Intensive Care Med*, 41 (3):495-504.
- Hong HR, Jeong JO, Kong JY, Lee SH, Yang SH, Ha CD, Kang HS. 2014. Effect of walking exercise on abdominal fat, insulin resistance and serum cytokines in obese women. *J Exerc Nutrition Biochem*, 18 (3):277-285.
- Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, Nieto FJ, Tell GS. 1998. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Jama*, 279 (2):119-124.
- Hsu WC, Chiu SY, Yen AM, Chen LS, Fann CY, Liao CS, Chen HH. 2012. Somatic neuropathy is an independent predictor of all- and diabetes-related mortality in type 2 diabetic patients: a population-based 5-year follow-up study (KCIS No. 29). *Eur J Neurol*, 19 (9):1192-1198.
- Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. 2002. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 25 (7):1129-1134.
- Huang HW, Zheng BL, Jiang L, Lin ZT, Zhang GB, Shen L, Xi XM. 2015. Effect of oral melatonin and wearing earplugs and eye masks on nocturnal sleep in healthy subjects in a simulated intensive care unit environment: which might be a more promising strategy for ICU sleep deprivation? *Crit Care*, 19:124.
- Jackson JC, Ely EW, Morey MC, Anderson VM, Denne LB, Clune J, Siebert CS, Archer KR, Torres R, Janz D, Schiro E, Jones J, Shintani AK, Levine B, Pun BT, Thompson J, Brummel NE, Hoenig H. 2012. Cognitive and physical rehabilitation of intensive care unit survivors: results of the RETURN randomized controlled pilot investigation. *Crit Care Med*, 40 (4):1088-1097.
- Kahaly GJ, Hansen MP. 2016. Type 1 diabetes associated autoimmunity. *Autoimmun Rev*.
- Kahn SE, Suvag S, Wright LA, Utzschneider KM. 2012. Interactions between genetic background, insulin resistance and beta-cell function. *Diabetes Obes Metab*, 14 Suppl 3:46-56.
- Kaneto H, Matsuoka TA. 2013. Down-regulation of pancreatic transcription factors and incretin receptors in type 2 diabetes. *World J Diabetes*, 4 (6):263-269.
- Kao LS, Todd SR, Moore FA. 2006. The impact of diabetes on outcome in traumatically injured patients: an analysis of the National Trauma Data Bank. *Am J Surg*, 192 (6):710-714.
- Kaplan RC, Heckbert SR, Furberg CD, Psaty BM. 2002. Predictors of subsequent coronary events, stroke, and death among survivors of first hospitalized myocardial infarction. *J Clin Epidemiol*, 55 (7):654-664.

- Karim R, Hodis HN, Detrano R, Liu CR, Liu CH, Mack WJ. 2008. Relation of Framingham risk score to subclinical atherosclerosis evaluated across three arterial sites. *Am J Cardiol*, 102 (7):825-830.
- Katsuda S, Okada Y, Minamoto T, Oda Y, Matsui Y, Nakanishi I. 1992. Collagens in human atherosclerosis. Immunohistochemical analysis using collagen type-specific antibodies. *Arterioscler Thromb*, 12 (4):494-502.
- Kelly FE, Fong K, Hirsch N, Nolan JP. 2014. Intensive care medicine is 60 years old: the history and future of the intensive care unit. *Clin Med (Lond)*, 14 (4):376-379.
- Kizub IV, Klymenko KI, Soloviev AI. 2014. Protein kinase C in enhanced vascular tone in diabetes mellitus. *Int J Cardiol*, 174 (2):230-242.
- Klimasauskas A, Sereike I, Klimasauskiene A, Kekstas G, Ivaskевичius J. 2011. The impact of medical conditions on the quality of life of survivors at discharge from intensive care unit. *Medicina (Kaunas)*, 47 (5):270-277.
- Knol MJ, Heerdink ER, Egberts AC, Geerlings MI, Gorter KJ, Numans ME, Grobbee DE, Klungel OH, Burger H. 2007. Depressive symptoms in subjects with diagnosed and undiagnosed type 2 diabetes. *Psychosom Med*, 69 (4):300-305.
- Koopman JJ, van Bodegom D, Jukema JW, Westendorp RG. 2012. Risk of cardiovascular disease in a traditional African population with a high infectious load: a population-based study. *PLoS One*, 7 (10):e46855.
- Koskela HO, Salonen PH, Romppanen J, Niskanen L. 2014. Long-term mortality after community-acquired pneumonia--impacts of diabetes and newly discovered hyperglycaemia: a prospective, observational cohort study. *BMJ Open*, 4 (8):e005715.
- Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, Nitenberg G, van den Berghe G, Wernerman J, Ebner C, Hartl W, Heymann C, Spies C. 2006. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr*, 25 (2):210-223.
- Krinsley JS. 2009. Glycemic variability and mortality in critically ill patients: the impact of diabetes. *J Diabetes Sci Technol*, 3 (6):1292-1301.
- Krinsley JS, Egi M, Kiss A, Devendra AN, Schuetz P, Maurer PM, Schultz MJ, van Hooijdonk RT, Kiyoshi M, Mackenzie IM, Annane D, Stow P, Nasraway SA, Holewinski S, Holzinger U, Preiser JC, Vincent JL, Bellomo R. 2013. Diabetic status and the relation of the three domains of glycemic control to mortality in critically ill patients: an international multicenter cohort study. *Crit Care*, 17 (2):R37.
- Laclaustra M, Corella D, Ordovas JM. 2007. Metabolic syndrome pathophysiology: the role of adipose tissue. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 17 (2):125-139.

- Lakhtakia R. 2013. The history of diabetes mellitus. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 13 (3):368-370.
- Landi F, Onder G, Gambassi G, Pedone C, Carbonin P, Bernabei R. 2000. Body mass index and mortality among hospitalized patients. *Arch Intern Med*, 160 (17):2641-2644.
- Laufs U, Wassmann S, Czech T, Munzel T, Eisenhauer M, Bohm M, Nickenig G. 2005. Physical inactivity increases oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25 (4):809-814.
- Lebiedz P, Knickel L, Engelbertz C, Luders F, Gebauer K, Berdel WE, Waltenberger J, Reinecke H. 2014. Impact of preexisting chronic kidney disease on acute and long-term outcome of critically ill patients on a medical intensive care unit. *J Nephrol*, 27 (1):73-80.
- Li MF, Ren Y, Zhao CC, Zhang R, Li LX, Liu F, Lu JX, Tu YF, Zhao WJ, Bao YQ, Jia WP. 2014. Prevalence and clinical characteristics of lower limb atherosclerotic lesions in newly diagnosed patients with ketosis-onset diabetes: a cross-sectional study. *Diabetol Metab Syndr*, 6:71.
- Little A, Ethier C, Ayas N, Thanachayanont T, Jiang D, Mehta S. 2012. A patient survey of sleep quality in the Intensive Care Unit. *Minerva Anesthesiol*, 78 (4):406-414.
- Lukic L, Lalic NM, Rajkovic N, Jotic A, Lalic K, Milicic T, Seferovic JP, Macesic M, Gajovic JS. 2014. Hypertension in obese type 2 diabetes patients is associated with increases in insulin resistance and IL-6 cytokine levels: potential targets for an efficient preventive intervention. *Int J Environ Res Public Health*, 11 (4):3586-3598.
- Mackman N. 2012. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *J Clin Invest*, 122 (7):2331-2336.
- Maes M, Song C, Lin A, De Jongh R, Van Gastel A, Kenis G, Bosmans E, De Meester I, Benoy I, Neels H, Demedts P, Janca A, Scharpe S, Smith RS. 1998. The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety. *Cytokine*, 10 (4):313-318.
- Mahfouz MM, Kummerow FA. 2000. Oxidized low-density lipoprotein (LDL) enhances thromboxane A(2) synthesis by platelets, but lysolecithin as a product of LDL oxidation has an inhibitory effect. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 62 (2):183-200.
- Maillard L-C. 1912. Action of Amino Acids on Sugars. Formation of Melanoidins in a Methodical Way. *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 154:66-68.
- Martin J, Neurohr C, Bauer M, Weiss M, Schleppers A. 2008. [Cost of intensive care in a German hospital: cost-unit accounting based on the InEK matrix]. *Anaesthesist*, 57 (5):505-512.
- Masia M, Padilla S, Fernandez M, Rodriguez C, Moreno A, Oteo JA, Antela A, Moreno S, Del Amo J, Gutierrez F. 2016. Oxidative Stress Predicts All-Cause Mortality in HIV-Infected Patients. *PLoS One*, 11 (4):e0153456.

- Maskarinec G, Grandinetti A, Matsuura G, Sharma S, Mau M, Henderson BE, Kolonel LN. 2009. Diabetes prevalence and body mass index differ by ethnicity: the Multiethnic Cohort. *Ethn Dis*, 19 (1):49-55.
- McC Campbell B, Wasif N, Rabbitts A, Staiano-Coico L, Yurt RW, Schwartz S. 2002. Diabetes and burns: retrospective cohort study. *J Burn Care Rehabil*, 23 (3):157-166.
- Mehta S, Hadley S, Hutzler L, Slover J, Phillips M, Bosco JA, 3rd. 2013. Impact of preoperative MRSA screening and decolonization on hospital-acquired MRSA burden. *Clin Orthop Relat Res*, 471 (7):2367-2371.
- Mikaliukstiene A, Zagminas K, Juozulynas A, Narkauskaite L, Salyga J, Jankauskiene K, Stukas R, Surkiene G. 2014. Prevalence and determinants of anxiety and depression symptoms in patients with type 2 diabetes in Lithuania. *Med Sci Monit*, 20:182-190.
- Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. 2005. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J*, 149 (1):33-45.
- Mlinar B, Marc J, Janez A, Pfeifer M. 2007. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clin Chim Acta*, 375 (1-2):20-35.
- Morris PE, Goad A, Thompson C, Taylor K, Harry B, Passmore L, Ross A, Anderson L, Baker S, Sanchez M, Penley L, Howard A, Dixon L, Leach S, Small R, Hite RD, Haponik E. 2008. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med*, 36 (8):2238-2243.
- Moss M, Guidot DM, Steinberg KP, Duhon GF, Treece P, Wolken R, Hudson LD, Parsons PE. 2000. Diabetic patients have a decreased incidence of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 28 (7):2187-2192.
- Motoyama T, Okamoto K, Kukita I, Hamaguchi M, Kinoshita Y, Ogawa H. 2003. Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med*, 31 (4):1048-1052.
- Murthy VL, Naya M, Foster CR, Gaber M, Hainer J, Klein J, Dorbala S, Blankstein R, Di Carli MF. 2012. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation*, 126 (15):1858-1868.
- Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C, McGuinness S, Rajbhandari D, Taylor CB, Webb SA. 2012. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*, 367 (20):1901-1911.
- Naue Wda S, Forgiarini Junior LA, Dias AS, Vieira SR. 2014. Chest compression with a higher level of pressure support ventilation: effects on secretion removal, hemodynamics, and respiratory mechanics in patients on mechanical ventilation. *J Bras Pneumol*, 40 (1):55-60.

- Naved SA, Siddiqui S, Khan FH. 2011. APACHE-II score correlation with mortality and length of stay in an intensive care unit. *J Coll Physicians Surg Pak*, 21 (1):4-8.
- Negrean M, Stirban A, Stratmann B, Gawlowski T, Horstmann T, Gotting C, Kleesiek K, Mueller-Roesel M, Koschinsky T, Uribarri J, Vlassara H, Tschoepe D. 2007. Effects of low- and high-advanced glycation endproduct meals on macro- and microvascular endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*, 85 (5):1236-1243.
- Neumann A, Schoffer O, Norstrom F, Norberg M, Klug SJ, Lindholm L. 2014. Health-related quality of life for pre-diabetic states and type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study in Vasterbotten Sweden. *Health Qual Life Outcomes*, 12 (1):150.
- Norhammar A, Lindback J, Ryden L, Wallentin L, Stenestrand U. 2007. Improved but still high short- and long-term mortality rates after myocardial infarction in patients with diabetes mellitus: a time-trend report from the Swedish Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission. *Heart*, 93 (12):1577-1583.
- Norton SA, Hogan LA, Holloway RG, Temkin-Greener H, Buckley MJ, Quill TE. 2007. Proactive palliative care in the medical intensive care unit: effects on length of stay for selected high-risk patients. *Crit Care Med*, 35 (6):1530-1535.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. 1999. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*, 340 (1):14-22.
- Oeyen SG, Vandijck DM, Benoit DD, Annemans L, Decruyenaere JM. 2010. Quality of life after intensive care: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*, 38 (12):2386-2400.
- Oliva J, Fernandez-Bolanos A, Hidalgo A. 2012. Health-related quality of life in diabetic people with different vascular risk. *BMC Public Health*, 12:812.
- Pappachan JM, Varughese GI, Sriraman R, Arunagirinathan G. 2013. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnostic evaluation and management. *World J Diabetes*, 4 (5):177-189.
- Parikh RM, Mohan V. 2012. c. *Indian J Endocrinol Metab*, 16 (1):7-12.
- Pashikanti S, Boissonneault GA, Cervantes-Laurean D. 2011. Ex vivo detection of histone H1 modified with advanced glycation end products. *Free Radic Biol Med*, 50 (10):1410-1416.
- Patel J, Baldwin J, Bunting P, Laha S. 2014. The effect of a multicomponent multidisciplinary bundle of interventions on sleep and delirium in medical and surgical intensive care patients. *Anaesthesia*, 69 (6):540-549.
- Pileggi C, Bianco A, Flotta D, Nobile CG, Pavia M. 2011. Prevention of ventilator-associated pneumonia, mortality and all intensive care unit acquired infections by topically applied

- antimicrobial or antiseptic agents: a meta-analysis of randomized controlled trials in intensive care units. *Crit Care*, 15 (3):R155.
- Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, Ferenci P, Holm E, Vom Dahl S, Muller MJ, Nolte W. 2006. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr*, 25 (2):285-294.
- Ponfick M, Bosl K, Ludemann-Podubecka J, Neumann G, Pohl M, Nowak DA, Gdynia HJ. 2014. [Intensive care unit acquired weakness. Pathogenesis, treatment, rehabilitation and outcome]. *Nervenarzt*, 85 (2):195-204.
- Protti A, Singer M. 2007. Oxidative stress and critical illness. *Minerva Anesthesiol*, 73 (5):255-257.
- Rasheed Z, Haqqi TM. 2012. Endoplasmic reticulum stress induces the expression of COX-2 through activation of eIF2alpha, p38-MAPK and NF-kappaB in advanced glycation end products stimulated human chondrocytes. *Biochim Biophys Acta*, 1823 (12):2179-2189.
- Reaven GM. 1988. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37 (12):1595-1607.
- Reaven GM. 1993. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med*, 44:121-131.
- Reutens AT, Atkins RC. 2011. Epidemiology of diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol*, 170:1-7.
- Rhodes A, Ferdinande P, Flaatten H, Guidet B, Metnitz PG, Moreno RP. 2012. The variability of critical care bed numbers in Europe. *Intensive Care Med*, 38 (10):1647-1653.
- Riddell DR, Graham A, Owen JS. 1997. Apolipoprotein E inhibits platelet aggregation through the L-arginine:nitric oxide pathway. Implications for vascular disease. *J Biol Chem*, 272 (1):89-95.
- Rimes-Stigare C, Frumento P, Bottai M, Martensson J, Martling CR, Bell M. 2015. Long-term mortality and risk factors for development of end-stage renal disease in critically ill patients with and without chronic kidney disease. *Crit Care*, 19:383.
- Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. 1982. Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. *J Clin Endocrinol Metab*, 54 (1):131-138.
- Roberts MJ, Wondrak GT, Laurean DC, Jacobson MK, Jacobson EL. 2003. DNA damage by carbonyl stress in human skin cells. *Mutat Res*, 522 (1-2):45-56.
- Rohr U, Mueller C, Wilhelm M, Muhr G, Gatermann S. 2003. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* whole-body decolonization among hospitalized patients with variable site colonization by using mupirocin in combination with octenidine dihydrochloride. *J Hosp Infect*, 54 (4):305-309.

- Rosenberg AL, Hofer TP, Hayward RA, Strachan C, Watts CM. 2001. Who bounces back? Physiologic and other predictors of intensive care unit readmission. *Crit Care Med*, 29 (3):511-518.
- Rosenthal VD, Guzman S, Safdar N. 2005. Reduction in nosocomial infection with improved hand hygiene in intensive care units of a tertiary care hospital in Argentina. *Am J Infect Control*, 33 (7):392-397.
- Rothangpui, Singh SD, Singh P, Prasad L, Singh RK, Ranabir S. 2011. Diabetic cardiomyopathy in Manipur. *Indian J Endocrinol Metab*, 15 (3):204-208.
- Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. 1972. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol*, 30 (6):595-602.
- Rung J, Cauchi S, Albrechtsen A, Shen L, Rocheleau G, Cavalcanti-Proenca C, Bacot F, Balkau B, Belisle A, Borch-Johnsen K, Charpentier G, Dina C, Durand E, Elliott P, Hadjadj S, Jarvelin MR, Laitinen J, Lauritzen T, Marre M, Mazur A, Meyre D, Montpetit A, Pisinger C, Posner B, Poulsen P, Pouta A, Prentki M, Ribel-Madsen R, Ruukonen A, Sandbaek A, Serre D, Tichet J, Vaxillaire M, Wojtaszewski JF, Vaag A, Hansen T, Polychronakos C, Pedersen O, Froguel P, Sladek R. 2009. Genetic variant near IRS1 is associated with type 2 diabetes, insulin resistance and hyperinsulinemia. *Nat Genet*, 41 (10):1110-1115.
- Sakr Y, Moreira CL, Rhodes A, Ferguson ND, Kleinpell R, Pickkers P, Kuiper MA, Lipman J, Vincent JL. 2015. The impact of hospital and ICU organizational factors on outcome in critically ill patients: results from the Extended Prevalence of Infection in Intensive Care study. *Crit Care Med*, 43 (3):519-526.
- Schafer SA, Tschritter O, Machicao F, Thamer C, Stefan N, Gallwitz B, Holst JJ, Dekker JM, t Hart LM, Nijpels G, van Haeften TW, Haring HU, Fritsche A. 2007. Impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion in carriers of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphisms. *Diabetologia*, 50 (12):2443-2450.
- Schmidt AM, Vianna M, Gerlach M, Brett J, Ryan J, Kao J, Esposito C, Hegarty H, Hurley W, Clauss M, et al. 1992. Isolation and characterization of two binding proteins for advanced glycosylation end products from bovine lung which are present on the endothelial cell surface. *J Biol Chem*, 267 (21):14987-14997.
- Schuetz P, Jones AE, Howell MD, Trzeciak S, Ngo L, Younger JG, Aird W, Shapiro NI. 2011. Diabetes is not associated with increased mortality in emergency department patients with sepsis. *Ann Emerg Med*, 58 (5):438-444.
- Sechterberger MK, Bosman RJ, Oudemans-van Straaten HM, Siegelaa SE, Hermanides J, Hoekstra JB, De Vries JH. 2013. The effect of diabetes mellitus on the association between measures of glycaemic control and ICU mortality: a retrospective cohort study. *Crit Care*, 17 (2):R52.

- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. 2010. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*, 87 (1):4-14.
- Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, Griffiths R, Kreyman G, Leverve X, Pichard C, Espen. 2009. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr*, 28 (4):387-400.
- Song X, Qian X, Shen M, Jiang R, Wagner MB, Ding G, Chen G, Shen B. 2015. Protein kinase C promotes cardiac fibrosis and heart failure by modulating galectin-3 expression. *Biochim Biophys Acta*, 1853 (2):513-521.
- Steppan J, Nyhan SM, Sikka G, Uribe J, Ahuja A, White AR, Shoukas AA, Berkowitz DE. 2012. Vasopressin-mediated enhancement of adrenergic vasoconstriction involves both the tyrosine kinase and the protein kinase C pathways. *Anesth Analg*, 115 (6):1290-1295.
- Stineman MG, Xie D, Pan Q, Kurichi JE, Zhang Z, Saliba D, Henry-Sanchez JT, Streim J. 2012. All-cause 1-, 5-, and 10-year mortality in elderly people according to activities of daily living stage. *J Am Geriatr Soc*, 60 (3):485-492.
- Strasser B. 2013. Physical activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci*, 1281:141-159.
- Surwit RS, Schneider MS. 1993. Role of stress in the etiology and treatment of diabetes mellitus. *Psychosom Med*, 55 (4):380-393.
- Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Esteban V, Egido J. 2003. Inflammation and angiotensin II. *Int J Biochem Cell Biol*, 35 (6):881-900.
- Szulinska M, Piorunek T, Suliburska J, Pupek-Musialik D, Kupsz J, Drzymala-Czyz S, Bogdanski P. 2013. Evaluation of insulin resistance, tumor necrosis factor alpha, and total antioxidant status in obese patients smoking cigarettes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17 (14):1916-1922.
- Szwergold BS, Kappler F, Brown TR. 1990. Identification of fructose 3-phosphate in the lens of diabetic rats. *Science*, 247 (4941):451-454.
- Tabit CE, Shenouda SM, Holbrook M, Fetterman JL, Kiani S, Frame AA, Kluge MA, Held A, Dohadwala MM, Gokce N, Farb MG, Rosenzweig J, Ruderman N, Vita JA, Hamburg NM. 2013. Protein kinase C-beta contributes to impaired endothelial insulin signaling in humans with diabetes mellitus. *Circulation*, 127 (1):86-95.
- Tan MC, Ng OC, Wong TW, Hejar AR, Anthony J, Sintonen H. 2014. The association of cardiovascular disease with impaired health-related quality of life among patients with type 2 diabetes mellitus. *Singapore Med J*, 55 (4):209-216.
- Tarr JM, Kaul K, Chopra M, Kohner EM, Chibber R. 2013. Pathophysiology of diabetic retinopathy. *ISRN Ophthalmol*, 2013:343560.

- Thomsen RW, Riis A, Christensen S, Norgaard M, Sorensen HT. 2006. Diabetes and 30-day mortality from peptic ulcer bleeding and perforation: a Danish population-based cohort study. *Diabetes Care*, 29 (4):805-810.
- Tirosh A, Potashnik R, Bashan N, Rudich A. 1999. Oxidative stress disrupts insulin-induced cellular redistribution of insulin receptor substrate-1 and phosphatidylinositol 3-kinase in 3T3-L1 adipocytes. A putative cellular mechanism for impaired protein kinase B activation and GLUT4 translocation. *J Biol Chem*, 274 (15):10595-10602.
- Tomiyaama H, Kushiro T, Okazaki R, Yoshida H, Doba N, Yamashina A. 2003. Influences of increased oxidative stress on endothelial function, platelets function, and fibrinolysis in hypertension associated with glucose intolerance. *Hypertens Res*, 26 (4):295-300.
- Tran DD, Groeneveld AB, van der Meulen J, Nauta JJ, Strack van Schijndel RJ, Thijs LG. 1990. Age, chronic disease, sepsis, organ system failure, and mortality in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*, 18 (5):474-479.
- Vallon V, Thomson SC. 2012. Renal function in diabetic disease models: the tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Annu Rev Physiol*, 74:351-375.
- van Haren F, Zacharowski K. 2014. What's new in volume therapy in the intensive care unit? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 28 (3):275-283.
- Van Rompaey B, Elseviers MM, Van Drom W, Fromont V, Jorens PG. 2012. The effect of earplugs during the night on the onset of delirium and sleep perception: a randomized controlled trial in intensive care patients. *Crit Care*, 16 (3):R73.
- Vaquerizo Alonso C, Grau Carmona T, Juan Diaz M. 2011. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient: update. Consensus SEMICYUC-SENPE: hyperglycemia and diabetes mellitus. *Nutr Hosp*, 26 Suppl 2:46-49.
- Vardakas KZ, Siempos II, Falagas ME. 2007. Diabetes mellitus as a risk factor for nosocomial pneumonia and associated mortality. *Diabet Med*, 24 (10):1168-1171.
- Vincent JL, Preiser JC, Sprung CL, Moreno R, Sakr Y. 2010. Insulin-treated diabetes is not associated with increased mortality in critically ill patients. *Crit Care*, 14 (1):R12.
- Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. 2003. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*, 26 (5):1553-1579.
- Vinik AI, Strotmeyer ES, Nakave AA, Patel CV. 2008. Diabetic neuropathy in older adults. *Clin Geriatr Med*, 24 (3):407-435, v.
- Vujosevic S, Zamaklar M, Belada N, Stamatovic S. 2012. Mortality after acute myocardial infarction: significance of cardiovascular diabetic autonomic neuropathy (CDAN). *Med Arch*, 66 (5):296-299.

- Wang HM, Beyer M, Gensichen J, Gerlach FM. 2008. Health-related quality of life among general practice patients with differing chronic diseases in Germany: cross sectional survey. *BMC Public Health*, 8:246.
- Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. 2011. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med*, 171 (5):404-410.
- Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM, Gordon D. 1989. Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 86 (8):2839-2843.
- Wolters AE, van Dijk D, Pasma W, Cremer OL, Looije MF, de Lange DW, Veldhuijzen DS, Slooter AJ. 2014. Long-term outcome of delirium during intensive care unit stay in survivors of critical illness: a prospective cohort study. *Crit Care*, 18 (3):R125.
- Wunsch H, Angus DC, Harrison DA, Collange O, Fowler R, Hoste EA, de Keizer NF, Kersten A, Linde-Zwirble WT, Sandiumenge A, Rowan KM. 2008. Variation in critical care services across North America and Western Europe. *Crit Care Med*, 36 (10):2787-2793, e2781-2789.
- Yamagishi S, Matsui T. 2010. Advanced glycation end products, oxidative stress and diabetic nephropathy. *Oxid Med Cell Longev*, 3 (2):101-108.
- Yu W, Ash AS, Levinsky NG, Moskowitz MA. 2000. Intensive care unit use and mortality in the elderly. *J Gen Intern Med*, 15 (2):97-102.

8. Anhang

8.1 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich Prof. Dr. Christian Jung bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt hat,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift Katharina Bannier

8.2 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Hauptwohnsitz Deubener Straße 19, 01159 Dresden
Geburtsdatum, -ort 06. September 1989, Spremberg
Staatsangehörigkeit deutsch

Schulischer Werdegang:

1996 bis 2002 Carl-Blechen-Grundschule, Cottbus
2002 bis 2009 Fürst-Pückler-Gymnasium, Cottbus: Allgemeine Hochschulreife

Studium:

2009 bis 2015 Friedrich-Schiller-Universität Jena: Studium der Humanmedizin

Praktische Tätigkeiten:

Pflegepraktika 2009: Unfallchirurgie und Neurologie, Carl-Thiem-Klinikum Cottbus
 2010: Herzchirurgie/ Kardiologie, Sana-Herzzentrum Cottbus
 2011: Neurologie, Carl-Thiem-Klinikum Cottbus
Famulaturen 2012: Chirurgische Praxis Flöter, Musikowski, Schwanitz, Laube in
 Cottbus
 Herz- und Gefäßchirurgie, Inselspital Bern
 2013: Viszeral- und Neurochirurgie, Kenyatta National Hospital,
 Nairobi
 Kardiologie, Universitätsklinikum Jena
 2014: Herzchirurgie, Herzzentrum Leipzig
Praktisches Jahr 1.: Anästhesie/ Intensivmedizin/ Schmerztherapie,
 Universitätsklinikum Jena
 2. Tertial: Unfall-, Hand-, Wiederherstellungschirurgie,
 Universitätsklinikum Jena
 3. Tertial: Kardiologie, Inselspital Bern
Studentische Arbeit Juli 2013 bis Dezember 2014: Studentische Hilfskraft in der Herz-
 und Thoraxchirurgie an der Uniklinik Jena
Berufstätigkeit Seit März 2016 Ärztin in Weiterbildung für Orthopädie und
 Unfallchirurgie, Klinik für Orthopädie und orthopädische
 Chirurgie, Städtisches Klinikum Dresden Friedrichstadt

Dresden, den 19. Juni 2016

Katharina Bannier

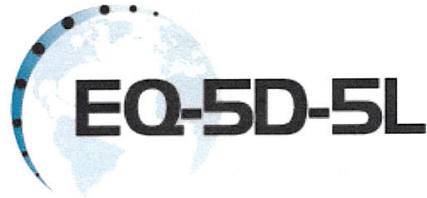
8.3 Danksagung

Meinen größten Dank möchte ich Prof. Dr. med. Christian Jung aussprechen. Er hat mich als Doktorvater vom Beginn der Arbeit bis zum Schluss begleitet. Ohne seine Hilfe und Unterstützung wäre die Publikation, die Grundlage dieser gesamten Dissertation, nicht zu Stande gekommen. Dies war keine Selbstverständlichkeit. Ich konnte mich stets auf seine schnellen Antworten verlassen und auch die vielen erneuten Korrekturen erfolgten prompt, sodass ich immer zügig weiter arbeiten konnte. Selbst als er seine Arbeit nach Düsseldorf verlegte, führte dies zu keinerlei Beeinträchtigungen. Dafür bin ich sehr dankbar.

Weiterhin möchte ich Dr. med. Andreas Weber danken, der in kurzer Zeit mit seinen Vorschlägen meine Dissertation um wichtige Aspekte ergänzt und mich dazu geführt hat, einige Themen unter einem anderen Blickwinkel zu vervollständigen.

Zu guter Letzt bedanke ich mich bei meinem Freund Tom und meiner Mama Gisa, deren positiver Druck und stärkende Worte mir stets den nötigen Mut und die Motivation gegeben haben, weiter zu machen.

8.4 Fragebogen EQ-5D-5L



Gesundheitsfragebogen

Deutsche Version für Deutschland

(German version for Germany)

Bitte kreuzen Sie unter jeder Überschrift DAS Kästchen an, das Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.

BEWEGLICHKEIT / MOBILITÄT

- | | |
|--|--------------------------|
| Ich habe keine Probleme herumzugehen | <input type="checkbox"/> |
| Ich habe leichte Probleme herumzugehen | <input type="checkbox"/> |
| Ich habe mäßige Probleme herumzugehen | <input type="checkbox"/> |
| Ich habe große Probleme herumzugehen | <input type="checkbox"/> |
| Ich bin nicht in der Lage herumzugehen | <input type="checkbox"/> |

FÜR SICH SELBST SORGEN

- | | |
|---|--------------------------|
| Ich habe keine Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen | <input type="checkbox"/> |
| Ich habe leichte Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen | <input type="checkbox"/> |
| Ich habe mäßige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen | <input type="checkbox"/> |
| Ich habe große Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen | <input type="checkbox"/> |
| Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen | <input type="checkbox"/> |

ALLTÄGLICHE TÄTIGKEITEN (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

- | | |
|--|--------------------------|
| Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen | <input type="checkbox"/> |
| Ich habe leichte Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen | <input type="checkbox"/> |
| Ich habe mäßige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen | <input type="checkbox"/> |
| Ich habe große Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen | <input type="checkbox"/> |
| Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen | <input type="checkbox"/> |

SCHMERZEN / KÖRPERLICHE BESCHWERDEN

- | | |
|---|--------------------------|
| Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden | <input type="checkbox"/> |
| Ich habe leichte Schmerzen oder Beschwerden | <input type="checkbox"/> |
| Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden | <input type="checkbox"/> |
| Ich habe starke Schmerzen oder Beschwerden | <input type="checkbox"/> |
| Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden | <input type="checkbox"/> |

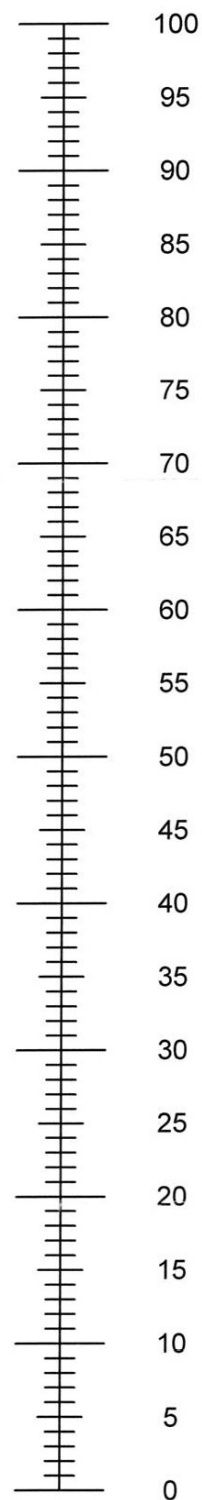
ANGST / NIEDERGESCHLAGENHEIT

- | | |
|---|--------------------------|
| Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert | <input type="checkbox"/> |
| Ich bin ein wenig ängstlich oder deprimiert | <input type="checkbox"/> |
| Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert | <input type="checkbox"/> |
| Ich bin sehr ängstlich oder deprimiert | <input type="checkbox"/> |
| Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert | <input type="checkbox"/> |

- Wir wollen herausfinden, wie gut oder schlecht Ihre Gesundheit HEUTE ist.
- Diese Skala ist mit Zahlen von 0 bis 100 versehen.
- 100 ist die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.
0 (Null) ist die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.
- Bitte kreuzen Sie den Punkt auf der Skala an, der Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.
- Jetzt tragen Sie bitte die Zahl, die Sie auf der Skala angekreuzt haben, in das Kästchen unten ein.

IHRE GESUNDHEIT HEUTE =

Beste Gesundheit, die Sie
sich vorstellen können



Schlechteste Gesundheit, die
Sie sich vorstellen können